

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Urologie

**Antibiotikaphylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie:  
Die perioperative Einmalgabe von 4,5 g Piperacillin/Tazobactam versus  
herkömmlicher Gabe von Ciprofloxacin 500 mg oder Co-trimoxazol 960 mg  
über fünf Tage –  
Eine prospektive randomisierte Pilotstudie**

**I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n**

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Dr. phil. Annette Lützke  
aus Homberg (jetzt Duisburg)

2010

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Rübben

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Adamzik

Tag der mündlichen Prüfung: 16. August 2010

Inhalte dieser Dissertation wurden wie folgt veröffentlicht:

54. Kongress der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie e.V. (2008):

Schenck, M., Lützke, A., Jäger, T., Hüppe, P., Rübber, H.: Anwendungsbeobachtung bei der radikalen Prostatektomie:

Herkömmliche Antibiotikagabe (Ciprofloxacin, Co-trimoxazol) über 5 Tage versus einmalige perioperative Prophylaxe Piperacillin/Tazobactam

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
1.1 EINFÜHRUNG	8
1.2 AUFBAU DER ARBEIT	8
1.3 DAS PROSTATAKARZINOM	9
1.3.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	9
1.3.2 ÄTIOLOGIE	10
1.3.3 SYMPTOME BEIM PROSTATAKARZINOM	11
1.3.4 DIAGNOSTIK	11
1.3.4.1 TNM-KLASSIFIKATION	12
1.3.4.2 STADIEN-EINTEILUNG	13
1.3.5 THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS	13
1.3.5.1 OPERATION	14
1.3.5.2 STRAHLENTHERAPIE	14
1.3.5.3 HORMONTHERAPIE	15
1.3.6 PROGNOSE	16
1.3.7 NACHSORGE	16
1.4 OPERATIONSVERFAHREN	16
1.4.1 DAS OPERATIVE VERFAHREN AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN	17
1.5 PERIOPERATIVE ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE IN DER UROLOGIE	19
1.6 NOSOKOMIALE INFEKTIONEN UND ANDERE POSTOPERATIVE INFEKTIONEN UND KOMPLIKATIONEN	19
1.7 ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE BEI UROLOGISCHEN EINGRIFFEN – EINSATZ UND HANDHABUNG	21
1.8 ANTIBIOTIKA	27
1.8.1 PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (TAZOBAC®)	27
1.8.2 CHINOLONE	28
1.8.3 CO-TRIMOXAZOL	28
1.8.4 CEPHALOSPORINE	29
<b>II. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>30</b>
2.1 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	30
2.2 VORGEHENSWEISE UND MATERIAL	32

<b>III. ERGEBNISSE</b>	<b>35</b>
<i>3.1 GRUPPE 1: TAZOBAC® ALS PERIOPERATIVE EINMALGABE</i>	<i>35</i>
<i>3.1.1 DAS ALTER DER PATIENTEN</i>	<i>35</i>
<i>3.1.2 BMI DER PATIENTEN</i>	<i>35</i>
<i>3.1.3 ALLGEMEINE BEGLEITERKRANKUNGEN DER PATIENTEN</i>	<i>35</i>
<i>3.1.4 BEGLEITMEDIKATION</i>	<i>38</i>
<i>3.1.5 DAUER DES STATIONÄREN KRANKENHAUSAUFENTHALTES (IN TAGEN)</i>	<i>39</i>
<i>3.1.6 LIEGEZEITEN VON DRAINAGEN UND DAUERKATHETER (IN TAGEN)</i>	<i>39</i>
<i>3.1.7 DAUER DER OPERATION (IN MINUTEN)</i>	<i>39</i>
<i>3.1.8 KOMPLIKATIONEN: INTRA-/POSTOPERATIVE BLUTUNG/TRANSFUSION, PARAVASAT UND LYMPHOZELEN</i>	<i>40</i>
<i>3.1.9 WEITERE OPERATIVE EINGRIFFE</i>	<i>40</i>
<i>3.1.10 KÖRPERTEMPERATUR (IN °C)</i>	<i>40</i>
<i>3.1.11 LABORWERTE: ZAHL DER LEUKOZYTEN</i>	<i>41</i>
<i>3.1.12 LABORWERTE: FIBRINOGEN</i>	<i>42</i>
<i>3.1.13 LABORWERTE: KREATININ</i>	<i>43</i>
<i>3.1.14 LABORWERTE: CRP</i>	<i>44</i>
<i>3.1.15 MIKROBIOLOGISCHE BEURTEILUNG</i>	<i>45</i>
<i>3.1.16 BEURTEILUNG DES URIN-SEDIMENTS</i>	<i>46</i>
<i>3.1.17 BEURTEILUNG DER ANTIBIOTISCHEN PROPHYLAXE</i>	<i>47</i>
 <i>3.2 GRUPPE 2: CIPROFLOXACIN ODER CO-TRIMOXAZOL ALS 5-TAGE-PROPHYLAXE</i>	 <i>48</i>
<i>3.2.1 DAS ALTER DER PATIENTEN</i>	<i>48</i>
<i>3.2.2 BMI DER PATIENTEN</i>	<i>48</i>
<i>3.2.3 ALLGEMEINE BEGLEITERKRANKUNGEN DER PATIENTEN</i>	<i>48</i>
<i>3.2.4 BEGLEITMEDIKATION</i>	<i>50</i>
<i>3.2.5 DAUER DES STATIONÄREN KRANKENHAUSAUFENTHALTES (IN TAGEN)</i>	<i>51</i>
<i>3.2.6 LIEGEZEITEN VON DRAINAGEN UND DAUERKATHETERN (IN TAGEN)</i>	<i>51</i>
<i>3.2.7 DAUER DER OPERATION (IN MINUTEN)</i>	<i>52</i>
<i>3.2.8 KOMPLIKATIONEN: INTRA-/POSTOPERATIVE BLUTUNG/TRANSFUSION, PARAVASAT UND LYMPHOZELEN</i>	<i>52</i>
<i>3.2.9 WEITERE OPERATIVE EINGRIFFE</i>	<i>52</i>
<i>3.2.10 KÖRPERTEMPERATUR (IN °C)</i>	<i>53</i>
<i>3.2.11 LABORWERTE: ZAHL DER LEUKOZYTEN</i>	<i>54</i>
<i>3.2.12 LABORWERTE: FIBRINOGEN</i>	<i>54</i>
<i>3.2.13 LABORWERTE: KREATININ</i>	<i>56</i>
<i>3.2.14 LABORWERTE: CRP</i>	<i>56</i>

3.2.15 MIKROBIOLOGISCHE BEURTEILUNG	56
3.2.16 BEURTEILUNG DES URIN-SEDIMENTS	58
3.2.17 BEURTEILUNG DER ANTIBIOTISCHEN PROPHYLAXE	59
 3.3. GRUPPE 3 – GABE UNTERSCHIEDLICHER ANTIBIOTIKA UND DOSIERUNGEN (KONTROLLGRUPPE)	 59
3.3.1 DAS ALTER DER PATIENTEN	59
3.3.2 BMI DER PATIENTEN	60
3.3.3 ALLGEMEINE BEGLEITERKRANKUNGEN DER PATIENTEN	60
3.3.4 BEGLEITMEDIKATION	62
3.3.5 DAUER DES STATIONÄREN KRANKENHAUSAUFENTHALTES (IN TAGEN)	62
3.3.6 LIEGEZEIT VON DRAINAGEN UND DAUERKATHETERN (IN TAGEN)	62
3.3.7 DAUER DER OPERATION (IN MINUTEN)	63
3.3.8 KOMPLIKATIONEN: INTRA-/POSTOPERATIVE BLUTUNG/TRANSFUSION, PARAVASAT UND LYMPHOZELEN	63
3.3.9 WEITERE OPERATIVE EINGRIFFE	63
3.3.10 KÖRPERTEMPERATUR (IN °C)	64
3.3.11 LABORWERTE: ZAHL DER LEUKOZYTEN	64
3.3.12 LABORWERTE: FIBRINOGEN	65
3.3.13 LABORWERTE: KREATININ	66
3.3.14 LABORWERTE: CRP	66
3.3.15 MIKROBIOLOGISCHE BEURTEILUNG	67
3.3.16 BEURTEILUNG DES URIN-SEDIMENTS	69
3.3.17 BEURTEILUNG DER ANTIBIOTISCHEN PROPHYLAXE	69
 <b>IV. DISKUSSION</b>	 <b>70</b>
4.1 STUDIEN ZUR ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE BEI DER RADIKALEN RETROPUBISCHEN PROSTATEKTOMIE	70
4.2 VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT ANDEREN UNTERSUCHUNGEN	71
4.2.1 ALTER DER PATIENTEN	71
4.2.2 BODY MASS INDEX (BMI) DER PATIENTEN	71
4.2.3 VORERKRANKUNGEN UND MEDIKATION DER PATIENTEN	72
4.2.4 DAUER DES STATIONÄREN AUFENTHALTES	73
4.2.5 LIEGEZEITEN VON DRAINAGEN UND DAUERKATHETERN	73
4.2.6 OP-DAUER	74
4.2.7 KOMPLIKATIONEN: PARAVASAT UND LYMPHOZELEN	75
4.2.8 WEITERE OPERATIVE EINGRIFFE	76

<i>4.2.9 KÖRPERTEMPERATUR</i>	<i>77</i>
<i>4.2.10 LABORPARAMETER: LEUKOZYTENZAHL</i>	<i>78</i>
<i>4.2.11 LABORPARAMETER: FIBRINOGEN</i>	<i>78</i>
<i>4.2.12 LABORPARAMETER: KREATININ</i>	<i>78</i>
<i>4.2.13 LABORPARAMETER: CRP</i>	<i>78</i>
<i>4.2.14 MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG UND URIN-SEDIMENT</i>	<i>79</i>
<i>4.2.15 ABSCHLIEßENDE BEURTEILUNG DER ANTIBIOTISCHEN PROPHYLAXE</i>	<i>80</i>
 <b>V. ZUSAMMENFASSUNG</b>	 <b>84</b>
 <b>VI. LITERATURVERZEICHNIS</b>	 <b>85</b>
 <b>VII. ANHANG: ABKÜRZUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS</b>	 <b>92</b>
 <b>VIII. DANKSAGUNG</b>	 <b>95</b>

# **I. Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der perioperativen Antibiotikaphylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie, einer in der Urologie heutzutage häufig durchgeführten Operation. Diese Operation ist in kurativer Absicht bei lokalisierten Prostatakarzinomen indiziert. Bei diesen Tumorstadien hat sich die radikale Prostatektomie therapeutisch zum „Gold-Standard“ und technisch zu einer Routineoperation entwickelt.

Obwohl die Sinnhaftigkeit einer Antibiotikaphylaxe bei dieser Operation grundsätzlich nicht mehr angezweifelt wird, herrscht nach wie vor kein Konsens über Art und Dauer der Antibiotikagabe, so dass im klinischen Alltag meist verschiedene Prophylaxe-Regime nebeneinander existieren. Auch an der urologischen Universitätsklinik Essen existieren bislang keine verbindlichen Leitlinien und richtungsweisende Standards im Umgang mit der antibiotischen Prophylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie.

Zur Effizienz der perioperativen Antibiotika-Propylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie liegen erst wenige Studien (Schön et al. 1998, Stranne et al. 2004, Terai et al. 2006, Takeyama et al. 2007) vor.

In der hier vorliegenden Arbeit werden zwei unterschiedliche Formen der perioperativen Antibiotikaphylaxe anhand einer Pilotstudie und einer retrospektiv durchgeführten Auswertung von Patientenakten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zur Vermeidung von postoperativen Infektionen und Komplikationen überprüft.

## **1.2 Aufbau der Arbeit**

Im ersten Kapitel werden die für das Thema der Arbeit wesentlichen Grundlagen dargestellt. So werden das Krankheitsbild des Prostatakarzinoms sowie das gängige, im Speziellen am Universitätsklinikum Essen durchgeführte Operationsverfahren der radikalen retropubischen Prostatektomie vorgestellt. Zudem werden die Grundlagen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Urologie erläutert.

Kapitel 2 stellt Ziel, Methoden und Material der vorliegenden Arbeit vor. Anschließend werden im dritten Kapitel die Ergebnisse der Untersuchung dargestellt.



Es schließt sich in Kapitel 4 eine Diskussion der Ergebnisse und ein Vergleich mit Daten ähnlicher Studien an. Abschließend werden in Kapitel 5 wesentliche Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst.

## **1.3 Das Prostatakarzinom**

### **1.3.1 Definition und Epidemiologie**

„Das Prostatakarzinom ist ein Adenokarzinom ausgehend von den Epithelzellen der Prostata Drüsen.“ (Sökeland et al. 2004, 301)

Das Prostatakarzinom steht mit der benignen Prostatahyperplasie, die meist in der inneren Zone zu finden ist, nicht in Zusammenhang. Die meisten Karzinome gehen aus der peripheren Zone der Prostata hervor. Die Metastasierung des Prostatakarzinoms erfolgt vor allem lymphogen in die iliakalen Lymphknoten und über den hämatogenen Weg ins Skelettsystem, aber auch in Leber oder Lunge.

Begrifflich werden neben dem klinisch manifesten Prostatakarzinom auch die Formen des inzidentellen, okkulten und latenten Karzinoms unterschieden:

1. Das inzidentelle Prostatakarzinom wird bei einer operativen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als Zufallsbefund vom Pathologen gefunden (3-5%).
2. Das latente Prostatakarzinom: Bei Reihenautopsien lassen sich bei ca. 40% der 50jährigen und mehr als 60% der über 80jährigen Männern Prostatakarzinome entdecken, die allerdings zu Lebzeiten nicht auffällig werden.
3. Beim okkulten Prostatakarzinom ist der rektale Befund unauffällig, eine Manifestation erfolgt durch Metastasen. (Sökeland et al. 2004)

Das Prostatakarzinom hat sich inzwischen zur häufigsten malignen Erkrankung des Mannes in der Bundesrepublik Deutschland entwickelt. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes in Berlin erkrankten 48.642 Männer im Jahre 2002 neu an einem

Prostatakarzinom. (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsgesellschaft in Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut 2006)

In der Mortalitätsstatistik steht das Prostatakarzinom nach Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahre 2003 mit 11.510 Todesfällen an zweiter Stelle. Das Prostatakarzinom stellt somit, nach dem Lungenkrebs, die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern dar. (Weingärtner, Riedmiller 1998)

Das Life-time-risk, d.h. das Risiko im Laufe des Lebens an einem klinisch manifesten Prostatakarzinom zu erkranken, liegt bei 13%. Das Prostatakarzinom ist vor allem eine Erkrankung des älteren Mannes. Über 90% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose über 60 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter, der an einer malignen Neubildung der Prostata erkrankten Männer, liegt bei 72 Jahren. (Miller 2006)

Die Häufigkeit von Prostatakrebs nimmt in Deutschland zwar weiter zu, dennoch ist die Mortalitätsrate seit Ende der 90er Jahre rückläufig. Diese Trends lassen sich zum einen auf ein allgemein gestiegenes Alter in der Bevölkerung, aber auch auf verbesserte Screeningmethoden (PSA-Serologie) und therapeutische Optionen dieser malignen Erkrankung zurückführen. Durch die PSA-Serologie können heute mehr als 70% aller diagnostizierten Prostatakarzinome im organbegrenzten Stadium erkannt werden. (Smith, Catalona 1994, Wirth et al. 1998)

Weltweit erkranken jährlich fast 400.000 Männer und weitere 165.000 versterben jährlich an einem Prostatakarzinom. (Parkin et al. 1999, Wingo et al. 1995)

Bei der Inzidenz existieren große regionale Unterschiede: so schwankt beispielsweise die Inzidenz zwischen 1,3 (China), 3,4 (Japan), 30 (Deutschland), 60 bei weißen Amerikanern und 95 bei farbigen Amerikanern. (Hautmann, Huland 2001, 237) Auch aktuelle Zahlen von Neuerkrankungen zeigen regionale Unterschiede. So liegt in Asien die Zahl bei 4,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner, in Afrika bei 16, in Europa bei 40, in Zentral- und Südamerika bei 43 und in Nordamerika bei 120. (Kamangar et al 2006)

### **1.3.2 Ätiologie**

Über die genauen Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist wenig bekannt, es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Inzwischen sind jedoch einige Faktoren bekannt, die das Risiko eines Prostatakarzinoms erhöhen. Als wich-

tigste Entstehungsfaktoren können Alter und Hormone genannt werden. Eine androgene Stimulation erscheint für die Entstehung des Karzinoms notwendig zu sein; so kommt beispielsweise bei Eunuchen ein Prostatakarzinom so gut wie nie vor. (Sökeland et al. 2004) Im Karzinomgewebe konnten Steroidrezeptoren nachgewiesen werden und die Depression der Androgene führt sowohl zu einer Schrumpfung der Prostata, als auch in etwa 80% der Fälle zur Rückbildung des Karzinoms. (Sökeland et al. 2004) Wie bereits oben erwähnt, legen die weltweiten Unterschiede beim Auftreten von Prostatakarzinomen auch ethnische Faktoren nahe.

Der Anteil genetisch bedingter Prostatakarzinome wird auf etwa 5 bis 10 % geschätzt.

Ein Mann, dessen Vater oder Bruder an Prostatakrebs erkrankt ist, hat ein zweifach höheres Risiko als die übrige männliche Bevölkerung (=13%), ebenfalls zu erkranken. Sind weitere männliche Verwandte betroffen, kann das Erkrankungsrisiko auf bis zu 50% ansteigen.

Neben einer genetischen Disposition sollen auch bestimmte Umwelteinflüsse (wie eine fettreiche Ernährung) bei der Ätiologie des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen.

### **1.3.3 Symptome beim Prostatakarzinom**

Im Frühstadium der Erkrankung fehlen zumeist typische Symptome. Im fortgeschrittenen Stadium können folgende Symptome auftreten:

Vermehrter Harndrang, Blasenentleerungsstörungen, Blut im Urin, Schmerzen in der Prostata oder starke Schmerzen aufgrund ossärer Metastasen in der Lendenwirbelsäule, Os sacrum, Beckenknochen oder Femur. Da diese unspezifischen Beschwerden auch bei der benignen Prostatahyperplasie auftreten können, ist eine weiterführende Diagnostik und Abklärung der Beschwerden unerlässlich.

### **1.3.4 Diagnostik**

Zur Diagnostik zählen eine digitale-rektale Untersuchung und die Bestimmung des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) im Blut. Ist die Prostata verhärtet oder der PSA-Test auffällig, müssen weitere Schritte eingeleitet werden. Als karzinomverdächtig gelten PSA-Werte  $> 4\text{ng/ml}$ . Bei einem Wert unter  $10\text{ ng/ml}$  ist der Tumor meist auf die Prostata begrenzt. Bei PSA-Werten über  $10\text{ ng/ml}$  muss mit einem erhöhten Risiko von Metastasen in Lymphknoten oder Knochen gerechnet werden. Ein erhöhter PSA-Wert

allein beweist noch nicht das Vorliegen eines Karzinoms. Erst eine Biopsie sichert die Diagnose. Daneben kann auch die Sonografie (abdominal und transrektal) Veränderungen an der Prostata nachweisen. Ein weiteres Tumorstaging ist darüber hinaus durch Röntgenuntersuchungen des Thorax (bei Verdacht auf Lungenmetastasen) und eine Skelettszintigraphie (bei Verdacht auf Knochenmetastasen) möglich.

Der bei einer Stanzbiopsie entnommene Befund wird histologisch anhand des Gratings G1-3 und des Gleason-Scores Grad 1-5 (1 = hochdifferenziert, 5 = undifferenziert/anaplastisch) bewertet.

Die Ausbreitung des Tumors wird mit Hilfe der so genannten TNM-Klassifikation bestimmt. Hierbei beschreibt T die Tiefeninfiltration des Tumors, N die Beteiligung der Lymphknoten und M das Vorhandensein von Metastasen.

#### **1.3.4.1 TNM-Klassifikation**

T1: klinisch nicht erkennbarer Tumor (nicht tastbar, nicht bildgebend sichtbar, inzidentelles Karzinom)

T1a: zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Prostatakarzinom in <5% des resezierten Gewebes)

T1b: zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Prostatakarzinom in >5% des resezierten Gewebes)

T1c: Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert

T2: Tumor begrenzt auf die Prostata

T2a: Tumor befällt die Hälfte eines Lappens

T2b: Tumor befällt beide Hälften eines Lappens

T2c: Tumor in beiden Lappen

T3: Tumor durchbricht die Prostatakapsel

T3a: extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)

T3b: Tumor infiltriert die Samenblase(n)

T4: Tumor infiltriert Blasenhalshals, M. sphinkter urethrae externus, Rektum und/oder M. levator ani und/oder ist an der Beckenwand fixiert

N1: regionäre Lymphknotenmetastasen (=LK im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Aa. Iliacae communes)

M1a: nichtregionäre LK-Metastasen

M1b: Knochenmetastasen

M1c: andere Fernmetastasen bzw. multiple Metastasen

#### **1.3.4.2 Stadien-Einteilung**

Stadium I: T1a, N0, M0, G1a

Stadium II: T1a-2, N0, M0, G1a-IIIb (lokal begrenztes Prostatakarzinom)

Stadium III: T3, N0, M0, G1a-IIIb (lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom)

Stadium IV: T4, N0, M0, G1a-IIIb oder T 1-4, N1-3, M0-1, G1a-IIIb (metastasiertes Prostatakarzinom)

Die Einteilung des Prostatakarzinoms ist für die Auswahl der weiteren Behandlung wegweisend.

#### **1.3.5 Therapie des Prostatakarzinoms**

Grundsätzlich erfolgt eine Risikostratifizierung anhand von Tumorstadium, Histologie (Gleason-Score) und PSA-Wert.

Folgende Optionen kommen für die Therapie des Prostatakarzinoms in Frage:

- Ø Operation
- Ø Strahlentherapie
- Ø Hormontherapie
- Ø Chemotherapie

Zudem besteht bei älteren Patienten über 75 Jahren oder bei Patienten mit kleinen, wenig aggressiven, gut differenzierten Tumoren die Möglichkeit, zunächst keine Therapie einzuleiten, sondern abzuwarten und regelmäßig PSA-Kontrollen und ggf. Biopsien durchzuführen („Watchfull waiting-Strategie“).

Grundsätzlich gilt, dass ein lokal begrenztes Karzinom lokal (in der Regel durch Operation oder Strahlentherapie) und ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom systemisch (z.B. durch antiandrogene Hormontherapie) behandelt werden kann. (Sökeland et al. 2004, 308)

### 1.3.5.1 Operation

Bei organbegrenzten, lokalen Prostatakarzinomen ist die radikale Prostatektomie heutzutage noch immer die am häufigsten durchgeführte therapeutische Option.

Eine Operation sollte nur bei gutem Allgemeinzustand des Patienten und bei einer Lebenserwartung von schätzungsweise mehr als 10 Jahren in Erwägung gezogen werden, da nur diese Patienten von der Biologie des Tumors mit einer relativ langsamen Verdopplungszeit profitieren. In diesen Fällen bietet die Operation langfristig die beste Aussicht auf dauerhafte Heilung. (Wirth et al. 1998)

Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata inklusive der Prostata kapsel, der Endstücke der Samenleiter, Bläschendrüsen und regionäre Lymphadenektomie (zumindest ab Stadium T2b) entfernt. Die Urethra wird dann End-zu-End mit dem Blasen Hals anastomosiert.

Insgesamt zeigt sich eine geringe peri- und postoperative Morbidität und Mortalität. Die perioperative Letalität liegt heute bei annähernd 0%, die perioperative Morbidität für schwere Komplikationen bei unter 5%. (Michl et al. 2003)

Mögliche Komplikationen sind bei einer Operation erektile Dysfunktion in 25-80% der Fälle, je nach OP-Technik, am geringsten bei bilateral Nerven-erhaltender OP auftretend. Therapeutisch können bei diesen Beschwerden PDE-5-Inhibitoren und mechanische Hilfsmittel verordnet werden.

In 5-30% aller Fälle kann es zur Harninkontinenz kommen. In diesen Fällen sind ein postoperatives Kontinenztraining und eine anticholinerge Medikation notwendig.

### 1.3.5.2 Strahlentherapie

Bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten kann im Stadium I oder II auch alternativ eine Strahlentherapie durchgeführt werden. Untersuchungen haben ergeben, dass die 5-JÜR kaum schlechter ist als bei der Operation, erst die 10-JÜR ist geringer. Studien haben gezeigt, dass unter der Voraussetzung, dass eine adäquate Strahlendosis von mehr als 72 Gy appliziert wird, die Ergebnisse für den Endpunkt biochemisch rezidivfreien Überlebens nach 8 Jahren mit der Operation vergleichbar sind. (D'Amico et al. 1998, Martinez et al. 2000, Feldmann 2003) Die Ergebnisse der High-Dose-Rate-

Brachytherapie scheinen gute Heilungsraten aufzuweisen, dennoch stehen hier entsprechende Langzeitergebnisse noch aus, so dass dieses Verfahren momentan nur Patienten als erste Therapieoption angeboten werden sollte, bei denen eine Operation aufgrund von Risikofaktoren nicht indiziert ist. (Schenck et al. 2006)

Bei einigen Patienten ist auch eine adjuvante Strahlentherapie (nach der Operation) sinnvoll. Strahlenzystitis, Inkontinenz und Harnverhalt gehören zu den häufigen Komplikationen der Strahlentherapie.

### **1.3.5.3 Hormontherapie**

Die Hormontherapie des Prostatakarzinoms geht bis auf das Jahr 1941 zurück, in dem die Entdeckung der Hormonsensibilität des Prostatakarzinoms durch Huggins und Hodges beschrieben wurde. (Huggins, Hodges 1941, Paul et al. 2004)

Einige Autoren halten eine „neoadjuvante“ Hormontherapie zur Überbrückung der Zeit von der Diagnosestellung bis zur Operation, wie sie häufig praktiziert wird, für unnötig. (Paul et al. 2004) Ob eine Chemo- oder Hormonchemotherapie in der neoadjuvanten Situation hier eine Verbesserung erzielen kann, muss in den laufenden klinischen Studien erst noch gezeigt werden.

Im Stadium III und IV ist eine Hormonentzugstherapie der männlichen Sexualhormone durch GnRH-Analoga oder Antiandrogene oder auch operativ durch beidseitige Orchiektomie angezeigt. Eine Heilung ist in diesen Stadien nicht mehr möglich, die Therapie erfolgt mit palliativer Zielsetzung. In Studien wird zurzeit geprüft, ob eine zusätzliche Strahlentherapie zur Hormonentzugstherapie einen Nutzen bringen kann.

Häufige Komplikationen bei der Hormonentzugstherapie sind erektile Impotenz, Libidoverlust, Gynäkomastie, mentale Beeinträchtigungen und Osteoporose.

Bei Versagen der hormonellen Maßnahmen können verschiedene Chemotherapie-schemata, meist ein Taxan in Kombination mit Dexamethason, angewendet werden.

Zur Schmerzlinderung bei ossären Metastasen kann eine lokale Radiatio (15-20 Gy) und die Gabe von Bisphosphonaten eingesetzt werden.

### 1.3.6 Prognose

Die 5-JÜR aller Prostatakarzinome beträgt 70%. Tumoren im Stadium T1 bis T2 haben eine 90%ige 5-JÜR. Tumoren im Stadium T3 bis M1 haben eine 40%ige 5-JÜR. (Haag et al. 2007) Das lokal begrenzte Karzinom hat eine 60-90%ige 5-JÜR, beim Karzinom mit Lymphknoten- bzw. fortgeschrittener Metastasierung beträgt sie 40% bzw. unter 30%. Ein nicht therapiertes, fortgeschrittenes Prostatakarzinom kann in etwa einem Jahr zum Tode führen. (Renz 2000, 170)

### 1.3.7 Nachsorge

Ein wesentlicher Bestandteil der Nachsorge sind regelmäßige Tastuntersuchungen und PSA-Kontrollen. Häufig wird nach dem Krankenhausaufenthalt eine Anschlussheilbehandlung oder Kur empfohlen, um den Genesungsprozess des Patienten weiter voranzutreiben.

## 1.4 Operationsverfahren

Generell müssen drei Operationsverfahren unterschieden werden. Das häufigste Operationsverfahren zur Entfernung der Prostata ist die nervschonende radikale retropubische Prostatektomie. (Damber et al. 2005) Von anderen Operateuren wird ein perinealer Zugang favorisiert. In den vergangenen Jahren hat sich als drittes Verfahren auch die minimal-invasive laparoskopische Operationsmethode etabliert.

Schuessler führte 1991 die erste laparoskopische Prostatektomie durch. (Schuessler et al. 1997, Türk et al. 2001) 1998 wurde diese Technik von Guilloneau et al. wieder aufgegriffen und zu einer Standardoperation perfektioniert.

Beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom wird am häufigsten die Technik der offenen radikalen retropubischen Prostatektomie angewandt.

Im Jahre 1905 führte Hugh Hampton Young zum ersten Mal eine perineale radikale Prostatektomie durch. Millin wählte 1945 erstmalig den retropubischen Zugangsweg bei einer radikalen Prostatektomie. (Graefen et al. 2003) Seit 1948 hat die retropubische Prostatektomie nach Millin auch in Deutschland eine zunehmende Verbreitung gefunden. (Bross 1951)



Das Verfahren der retropubischen radikalen Prostatektomie konnte durch die Entdeckung der Nervi erigentes und Beschreibung einer „anatomisch radikalen Prostatektomie“ durch Walsh im Jahre 1982 erheblich verbessert werden, so dass dieses Verfahren inzwischen zu den urologischen Routineeingriffen zählt. (Thiel 2004)

Die Schonung der Gefäßnervenbündel Nervi erigentes bedeutet eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, da die postoperative Kontinenz verbessert und die erektile Potenz erhalten werden kann. (Cangiano et al. 1999, Graefen, Huland 2004)

Die Art und Schwere peri- und postoperativer Komplikationen werden vor allem durch das vorliegende Patientengut und die Erfahrung des Operateurs bestimmt. Perioperative Morbidität und Mortalität sind altersabhängig und steigen bei Patienten jenseits des 75. Lebensjahres stark an. (Augustin et al. 2003, Graefen, Huland 2004)

Typische Komplikationen der radikalen Prostatektomie sind vor allem Harninkontinenz und Impotenz. Die Zahl der Anastomosenstrikturen wird von Weingärtner et al. (1998) mit 6 bis 18% angegeben, intraoperative Rektumverletzungen mit 2%. In ca. 10 bis 39% der Fälle ist postoperativ eine anhaltende Lymphsekretion, eventuell sogar die Ausbildung einer Lymphozele zu beobachten. Durch eine mechanisch bedingte Kompression des venösen Abstroms über die pelvinen Venen kann sich eine Beinbeckenvenen-Thrombose entwickeln.

Die Zahl der intraoperativen Blutungen konnte aufgrund verbesserter Operationstechnik reduziert werden. Als Frühkomplikationen gelten vor allem kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse.

Die perioperative Mortalität bei der radikalen retropubischen Operation wird mit 1 bis 4,6% angegeben. (Weingärtner et al. 1998)

#### **1.4.1 Das operative Verfahren am Universitätsklinikum Essen**

Die radikale retropubische Prostatektomie gehört zu den häufig durchgeführten Operationen in der Urologie.

Am Universitätsklinikum Essen wurden im Jahre 2005 100 Patienten radikal prostatektomiert. Die Zahl der radikalen retropubischen Prostatektomien nahm in den letzten Jahren (155 Patienten im Jahre 2001) zugunsten laparoskopischer Zugangsweise (ca. 50/Jahr) und HDR-Brachytherapien bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen (ca.

25/Jahr) ab. Das operative Verfahren der radikalen retropubischen Prostatektomie am Universitätsklinikum Essen wird im nachfolgenden näher beschrieben:

Der Patient wird in Rückenlage positioniert und die Beine in Haltern mit speziellen Polstern zur Thromboseprophylaxe und Nervschonung befestigt.

Nach einem medianen Unterbauchschnitt erfolgt extraperitoneal die Präparation und anschließende Entfernung der Lymphknoten im Gebiet zwischen V. iliaca externa und N. obturatorius. Die entfernten Lymphknoten werden zur Schnellschnittuntersuchung eingesandt. Der Lymphabfluss aus dem Bein wird mit Clips versorgt, um einer Lymphozele vorzubeugen. Danach wird die Beckenbodenfaszie eröffnet. Die puboprostatistischen Bänder werden dargestellt und getrennt. Hierbei wird der Venenplexus koaguliert und separiert. Jetzt lässt sich die Prostata schrittweise bis zur Harnröhre darstellen. Die Harnröhre wird unmittelbar an der Apex der Prostata abgesetzt, wobei die Nn. erigentes geschont werden können. Danach wird ein neuer Dauerkatheter, der zur Blutstillung leicht unter Zug gehalten wird, in die Harnröhre eingelegt. Jetzt werden die Gefäßnervenbündel schrittweise präpariert, dargestellt und durch die Versorgung der kleinen abgehenden Gefäße mit Clips und Mini-Clips geschont. So lässt sich die dorsale Fläche der Prostata vollständig entwickeln. Nach Eröffnung der Denonviellier'schen Faszie werden die Samenblasen dargestellt und von der Prostata abgetrennt. Der Blasen Hals wird ascendierend von dorsal präpariert und rekonstruiert, um eine frühe Kontinenz des Patienten zu erzielen. Die Prostata wird vom Blasen Hals abgesetzt und makroskopisch vollständig entfernt. Anschließend werden Samenleiter und -blasen nach distal freipräpariert, wobei die Samenblasenspitzen an den Nn. erigentes zur Vermeidung einer erektilen Dysfunktion belassen werden.

Nach sorgfältiger Blutstillung im gesamten Operationsgebiet und anschließender Spülung werden zur Anastomisierung der Harnröhre 4 Einzelknopfnähte bei 12, 3, 6 und 9 Uhr gelegt. Jetzt werden ein Katheter in die Blase und ein bis zwei Easy-Flow-Drainagen in das kleine Becken eingelegt. Sobald sich beim Spülen der Blase eine klare Flüssigkeit zeigt, kann die Wunde mit Muskel-, Faszien-, Subkutan- und Hautnaht verschlossen und ein steriler Kompressionsverband angelegt werden.

## 1.5 Perioperative Antibiotikaphylaxe in der Urologie

Grundsätzlich sollten die Begriffe „Prophylaxe“ und „Therapie“ nicht gleichbedeutend verwendet werden, auch wenn es in der Praxis durchaus zu Überschneidungen kommen kann. Grundsätzlich ist eine Antibiotikaphylaxe keine Therapie. Somit ist beispielsweise ein präoperativer florider Harnwegsinfekt nicht Gegenstand einer Prophylaxe, sondern müsste in diesen Fällen perioperativ therapiert werden. (Carson 1996)

Bei der Prophylaxe werden Antibiotika nur kurzfristig, häufig entweder kurz vor der Operation oder intraoperativ als Einmalgabe (single-shot) oder über eine kurze Zeit (maximal 3-5 Tage, die Angaben hierzu schwanken je nach Autor/Untersuchung) verabreicht.

Unabhängig von der Art des operativen Eingriffs ist das Ziel einer perioperativen Antibiotikaphylaxe die Vermeidung von schwerwiegenden postoperativen Infektionen, die neben lokalen (z.B. Wundinfektionen) auch systemische Infektionen (z.B. Atemwegs- und Harnwegsinfektionen) beinhalten. (ASHP commission on therapeutics 1992, Bruns et al. 1998)

Nach Richtlinien der European Association of Urology zählen hierzu auf dem Gebiet der Urologie folgende postoperative Komplikationen:

- Ø Fieberhafte Harnwegsinfekte
  - Ø Akute Pyelonephritiden
  - Ø Prostatitis
  - Ø Epididymidis
  - Ø Urosepsis
  - Ø Schwere Wundinfektionen
- (EAU Guidelines 2001, 2009)

## 1.6 Nosokomiale Infektionen und andere postoperative Infektionen und Komplikationen

Nosokomiale Infektionen stellen nach wie vor nicht nur ein medizinisches, sondern in Anbetracht der hohen Folgekosten auch ein volkswirtschaftliches Problem dar. (Kapoor et al. 1998, Knopf et al. 1999) Zu den nosokomialen Infektionen zählen Harnwegsinfekte, chirurgische Wundinfekte, Sepsis und Pneumonien. Zahlenmäßig stehen die Wundinfektionen mit ca. 25% aller nosokomialer Infektionen zwar nur an zweiter Stelle

nach den Harnwegsinfekten, dennoch sind sie für fast 59% aller durch nosokomiale Infektionen hervorgerufener Kosten verantwortlich. (Adam et al. 1993, Dellinger et al. 1994, DGKH 1999, Naber et al. 2000, SENIC 2000)

Harnwegsinfektionen gehören mit einem Anteil von 30 bis 40% zu den häufigsten nosokomialen Infektionen und sind bis zu 90% mit einem Katheter ursächlich assoziiert. (Piechota et al. 2000)

Nur etwa 20-30% der katheterassoziierten Harnwegsinfektionen verursachen auch Symptome. Bei komplizierten Harnwegsinfekten sind systemische Infektionszeichen wie Fieber über 38,5°C, Schüttelfrost, Leukozytose und Erhöhung von CRP zu beobachten.

Die tägliche Inzidenz einer neu erworbenen Bakteriurie steigt proportional mit der Liegedauer des Katheters. Sie liegt bei transurethral katheterisierten Patienten zwischen drei und 10 Prozent, sodass nach 30 Tagen bei der Mehrheit der Patienten eine Bakteriurie nachzuweisen ist. (Piechota et al. 2000)

Der transurethrale Katheter bahnt der Keiminvansion in den Urogenitaltrakt den Weg, durch eine Antibiotikaprophylaxe lässt sich die Keimbesiedelung und Bildung eines sogenannten Biofilms nicht stoppen, höchstens verzögern. Ziel ist es daher, den Katheter sobald wie möglich zu entfernen. Es wurde nachgewiesen, dass es durch das Einlegen eines Katheters sowohl nach operativen Eingriffen, als auch ohne Operation, nach zwei bis drei Tagen in fast 100% der Fälle zu einer Bakteriurie kommt. (Hofstetter et al. )

Neben Harnwegsinfektionen ist die Urosepsis eine schwerwiegende, wenn auch bei der radikalen Prostatektomie inzwischen eher selten auftretende Komplikation. Die drei häufigsten Sepsis auslösenden Infektionen sind abdominell, urogenital und pulmonal lokalisiert.

Urologische Infektionen gehören zu den häufigsten Auslösern einer Urosepsis. Der Anteil der durch Harnwegsinfekte ausgelösten Sepsisfälle wird mit etwa 25% angegeben.

Neben lokalen Determinanten einer Urosepsis wie Lokalbefund, Eintrittspforte und Keimspezies ist das Immunsystem des Patienten ein entscheidender Faktor für die Entstehung einer Urosepsis aus einer Bakteriämie. (Book et al. 2005)

Im Allgemeinen stellen Gefäß- oder Blasenkatheter sowie Wunddrainagen keine Indikation zur Antibiotika-Prophylaxe dar, ebenso nicht das Ziehen einer Drainage. Viel-

mehr erhöht sich in diesen Fällen durch Antibiotikagabe das Risiko von Keimselektionen, Resistenzentwicklungen und Nebenwirkungen des Arzneimittels.

## **1.7 Antibiotikaprophylaxe bei urologischen Eingriffen – Einsatz und Handhabung**

Die Antibiotikaprophylaxe muss in das Gesamtkonzept der Infektionsprophylaxe integriert werden und darf nicht Ersatz für Mängel in Hygiene, Asepsis und Operationstechnik sein. (Naber et al. 2000)

Aus mikrobiologischer Sicht stellt die perioperative Antibiotikaprophylaxe einen Kompromiss zwischen dem gewünschten Effekt, der Senkung der Keimbelastung, und unerwünschten Effekten, wie Selektionsdruck und Nebenwirkungen, dar. (Naber et al. 2000)

Auch noch fast 50 Jahre nach ihrer Einführung ist die perioperative Antibiotikaprophylaxe weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen in allen Fächern der operativen Medizin. (Naber et al. 2000) So schränkt die von der American Heart Association 2007 herausgegebene Leitlinie zur Endokarditis-Prophylaxe bei Menschen mit Herzklappenerkrankungen im Gegensatz zu früheren Empfehlungen die Antibiotikaprophylaxe weitgehend ein. Eine Prophylaxe bei gastroenterologischen und urologischen Eingriffen wird nicht mehr routinemäßig empfohlen. Lediglich beim Nachweis von Enterokokken im Urin wird eine antibiotische Behandlung vor einem urologischen Eingriff empfohlen. Ansonsten sollte als Mittel der Wahl zur Prophylaxe eine Einzel-Dosis Amoxicillin (2g) 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff gegeben werden und eine zweite Dosis 6 Stunden danach. Bei Penicillinallergie wird Clarithromycin 0,5 g (eine Stunde vor der OP und 6 Stunden danach) oder Vancomycin 1g (eine Stunde vor dem Eingriff i.v.) empfohlen (American Heart Association 2007).

Die Autoren Bruns et al. beklagten bereits im Jahre 1998, dass die Prophylaxe bei urologischen Eingriffen uneinheitlich erfolge und Empfehlungen im Sinne einer Leitlinie fehlten. Um einen besseren Einblick in die gängige Praxis zu erhalten, führten sie eine bundesweite Untersuchung bei Urologen durch, um zu erfahren, ob und welche Arten der Prophylaxe verabreicht werden.

Insgesamt wurde in 81,9% der Antworten eine Prophylaxe im Sinne eines Standards durchgeführt. Pro Indikation wurden von allen Kliniken zwischen 10 (TUR-Blase) und

49 (Zystektomie/Harnableitung) verschiedene Substanzen oder Antibiotika bzw. –kombinationen genannt (im Mittel 21,5 Nennungen pro Indikation). In der Rangfolge der verwendeten Antibiotika wurden an erster Stelle Cotrimoxazol (35,3%) genannt, gefolgt von Cephalosporinen (26,6%) und Chinolonen (8,7%). Die Angaben zur Dauer der Antibiotikagabe ergaben ebenfalls kein einheitliches Bild, sie reichten von der Einmalgabe (10%) bis in den Bereich von mehreren Wochen. Eine kurzfristige Prophylaxe (bis zu drei Tagen) erfolgte in 46,3% der Fälle. (Bruns et al. 1998)

Während in der Allgemeinchirurgie schon seit längerer Zeit zahlreiche Indikationen anerkannt werden, bei denen eine perioperative Prophylaxe im Sinne eines Standards empfohlen wird (Cruse et al. 1980, Bruns et al. 1998), existiert ein entsprechender „Katalog“ urologischer Operationen bisher nicht.

Wie die Untersuchung von Bruns et al. zeigen konnte, wurden trotz fehlender Leitlinien Antibiotika in verschiedenen Variationen zur Prophylaxe bei urologischen Operationen eingesetzt. (Bruns et al. 1998)

Entscheidend für die Wahl einer Antibiotika-Prophylaxe sind vor allem die individuellen Risikofaktoren des Patienten, das Risiko einer möglichen Keimkontamination beim geplanten operativen Eingriff und die zu erwartenden Keime (vgl. EAU 2009). Ist der „Risikofaktor Patient“ oder „Risikofaktor operativer Eingriff“ vorhanden, ist eine perioperative Prophylaxe zu geben.

Risikofaktor – Patient:

- Ø Immunsuppression
- Ø Niereninsuffizienz
- Ø Hormon- und Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Steinerkrankungen), starkes Übergewicht
- Ø Endokarditisrisiko
- Ø Reduzierter AZ
- Ø Gefäßerkrankungen
- Ø Neurologische Erkrankungen und psychische Störungen
- Ø „Stumme“ Keimbesiedelung bei Prostata-, Nieren- und Blasentumor

Risikofaktor – operativer Eingriff:

- Ø Reoperation
- Ø Langfristige Drainagen (Katheter, Schiene)
- Ø Harnobstruktion
- Ø Eingriffe mit Eröffnung von Darmsegmenten
- Ø Erhöhte Keimexposition
- Ø Erhöhter Blutverlust
- Ø Längere OP-Zeit (über zwei Stunden)

Eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe bei urologischen Eingriffen sollte stets risikoadaptiert und individualisiert erfolgen.

Die perioperative Prophylaxe bei offenen chirurgischen Eingriffen unter aseptischen Bedingungen wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Nach wie vor sehen einige Autoren in diesen Fällen eine prophylaktische Gabe als nicht indiziert, es sei denn, es liegen eindeutige Risikofaktoren beim Patienten vor. Di Pino et al. haben in diesem Zusammenhang mehr als 40 Publikationen überprüft und konnten nachweisen, dass durch eine Single-shot-Antibiotikagabe perioperativ das Wundinfektrisiko deutlich gesenkt werden konnte. Hierbei erschien es als unerheblich, ob eine Einmaldosis oder mehrere Dosen hintereinander verabreicht wurden.

Ebenfalls ist bei intraoperativen Komplikationen, z.B. hoher Blutverlust, OP-Dauer über zwei bis drei Stunden oder Perforation des Darms, eine intraoperative Antibiotikagabe indiziert. (Naber et al. 2000)

Für chirurgische Eingriffe, die in die Kategorie „bakteriell kontaminiert“ oder „bedingt septisch“ einzuordnen sind, ist bereits ein eindeutiger Nutzen durch den prophylaktischen Antibiotikaeinsatz nachgewiesen worden. (Clarke et al. 1979, Naber et al. 2000)

Für so genannte „saubere“ Eingriffe, zu denen auch die radikale Prostatektomie gezählt wird, liegen hingegen nur wenige Untersuchungen vor.

Inzwischen hat sich gezeigt, dass die traditionelle Wundklassifikation nach Cruse et al. 1980 heutzutage nicht mehr ausreicht, um ein Infektionsrisiko zu beschreiben.

Die in zahlreichen Studien beschriebenen Risikofaktoren können auch bei „sauberen“ Eingriffen entscheidend sein und zu postoperativen Infektionen führen. (Culver et al. 1980, Vogel et al. 1999) Dennoch bestehen gerade bei offenen chirurgischen und endos-

kopischen Eingriffen in der Urologie noch Unsicherheiten, wie diese Risikofaktoren im Einzelnen zu gewichten sind. (Knopf et al. 1999, Naber et al. 2000)

Bei der radikalen Prostatektomie (als offene Operation mit Eröffnung des Harntraktes) wird in der Untersuchung von Bruns et al. 1998 eine perioperative Anwendungsrate von 71% angegeben. Die häufigere Indikationsstellung wird u.a. mit der verlängerten Operationsdauer und Katheterliegezeit begründet. Das Kriterium der kurzzeitigen Anwendung (drei Tage) wird nur in 45% bei der radikalen Prostatektomie erfüllt. Bei der radikalen Prostatektomie wurden mit 40% vor allem Cephalosporine eingesetzt. Die Applikation erfolgte überwiegend parenteral. (Bruns et al. 1998)

Eine Literaturrecherche Hofstetters ergab, dass von 57 Arbeiten zum Thema Antibiotikaphylaxe bei urologischen Eingriffen, 31 auf transurethrale Eingriffe an der Prostata und Harnblase entfielen, während andere, sehr häufig durchgeführte Operationen kaum Beachtung fanden. Zu offenen Operationen fanden sich beispielsweise lediglich zwei Arbeiten. (Hofstetter et al. 2000)

Bei der TUR-Prostata konnte der Nutzen der Prophylaxe inzwischen eindeutig nachgewiesen werden. (Hellsten et al. 1989, Nielsen et al. 1981, Bruns et al. 1998)

Sowohl die Bakteriurie-Rate, als auch die Zahl der postoperativen fieberhaften Harnwegsinfektionen konnte gesenkt werden. Zudem ist die Prophylaxe empfehlenswert, weil die Prostata offensichtlich zu den Organen gehört, die einer Keimbesiedelung bzw. rezidivierenden Infektionsepisoden ausgesetzt sind. So gibt es kaum ein Prostataresektat, in dem nicht entzündliche Veränderungen nachweisbar wären.

Wie grundlegende Untersuchungen zeigen konnten (Burke et al. 1961, 1981, Classen et al. 1992, Miles et al. 1957, Naber et al. 2000), trat eine Wundinfektion deutlich seltener auf, wenn das Antibiotikum vor der Kontamination appliziert wurde.

Eine präoperative Gabe des Antibiotikums ist daher sinnvoll, um zum Operationszeitpunkt eine ausreichend bakterizid wirkende Konzentration zu erzielen. (Bergamini et al. 1989, Naber et al. 2000).

Hierzu bietet sich bei der intravenösen Verabreichung der Zeitpunkt der Narkoseeinführung durch den Anästhesisten, also etwa 30 bis 60 Minuten vor der Operation, an.

Der späteste Zeitpunkt zur intravenösen Gabe sollte intraoperativ gewählt werden, da, wie klinische Studien zeigen, postoperative Komplikationen bei Gaben, die nach er-



folgt dem Hautschnitt oder auch länger als eine Stunde vor Operationsbeginn appliziert werden, signifikant ansteigen. (Bates et al. 1989, Classen et al. 1992)

Jede Antibiotika-Gabe nach dem operativen Wundverschluss beeinflusst die postoperative Infektionsrate nicht mehr, sondern erhöht lediglich die Rate an Nebenwirkungen und fördert die Antibiotika-Resistenzbildung.

Das „Prophylaxefenster“ umfasst den Zeitraum vom Hautschnitt bis zum Operationsende. Eine über die Einmaldosis hinausgehende Antibiotikaverabreichung hat in keiner wissenschaftlichen Studie eine belegt höhere Effizienz (vgl. EAU 2009). Die einzige Ausnahme von dieser Eindosisregel stellt eine für die Operationsdauer zu kurze Halbwertszeit des verabreichten Antibiotikums dar, so dass bei einer längeren Operationsdauer nach ca. 3-5 Stunden eine zweite Dosis notwendig ist.

In speziellen Fällen muss die Antibiotikaprophylaxe unter Umständen postoperativ über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden (Blumenberg et al. 1997).

Gerade aus dem Bereich der Chirurgie sind einige Beispiele für eine verlängerte postoperative Antibiotikaprophylaxe bekannt:

Postoperativ für 24 Stunden:

Bei offenen Frakturen, älter als 12 Stunden; Darmresektion aufgrund ischämischer oder strangulationsbedingter Nekrose ohne freie Perforation; Appendektomie wegen gangränöser Appendizitis; Cholezystektomie wegen gangränöser Cholecystitis.

Postoperativ für 48 Stunden:

Bei traumatischer Darmläsion; gastroduodenaler Perforation ohne gesicherte abdominelle Infektion; Liquor-Shunt-Operationen.

Obwohl viele Autoren betonen, dass eine Antibiotika-Gabe über 24 Stunden hinaus definitionsgemäß keine Prophylaxe, sondern eine Therapie darstellt (Adam et al. 1993, ASHP 1992, Dellinger et al. 1994, DGKH 1999, Naber et al. 2000), ist die eindeutige Abgrenzung zwischen Prophylaxe und Therapie in diesen Fällen in der klinischen Praxis nicht immer möglich und notwendig. Allgemein wird die Zusammenarbeit mit einem klinisch versierten Mikrobiologen, Hygieniker bzw. Infektiologen empfohlen (Hargreave et al. 1982, 1993).

Am häufigsten werden die Antibiotika intravenös oder oral verabreicht. In vielen Kliniken ist nach wie vor die intravenöse Verabreichung Applikation der Wahl, da hierdurch eine hohe Gewebskonzentration des Antibiotikums sichergestellt werden kann.

Viele Autoren stehen allerdings inzwischen auf dem Standpunkt, dass eine korrekt angewandte orale Prophylaxe genauso effektiv wie die intravenöse sein kann. (Grabe et al. 2001, Kapoor et al. 1998, Shearmann et al. 1988) Für die orale Gabe sollten daher nur Antibiotika mit einer hohen intestinalen Resorptionsquote verwendet werden, die auch für die systemische Therapie geeignet sind, wie zum Beispiel Fluorchinolone der Gruppen 2 und 3 mit ausreichend hoher renaler Ausscheidung.

Bei der oralen Verabreichung sollte die Antibiotikagabe etwa 60 bis 120 Minuten vor dem Eingriff erfolgen. Der Patient sollte somit sein Antibiotikum vor dem geplanten Eingriff mit der „Morgenmedikation“ auf der Station erhalten. Verschiebt sich der OP-Plan ist eine zweite Antibiotikagabe nach 4 Stunden zu wiederholen. Wird der Eingriff abgesagt, ist an diesem Tag keine weitere Antibiotikagabe notwendig. Bei der optimalen Dosierung des Antibiotikums ist die Nierenfunktion des Patienten zu berücksichtigen. Sowohl bei der Prophylaxe, als auch bei der Therapie wird empfohlen, die optimale Maximaldosis initial zu verabreichen und dann der Nierenfunktion bzw. Nieren-Clearance anzupassen.

Das ideale Antibiotikum zur perioperativen Prophylaxe sollte bakterizid wirken, nebenwirkungsarm und zudem kostengünstig sein.

Bei der Auswahl muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass ein Antibiotikum nicht das gesamte Keimspektrum, sondern nur die für eine Infektion in Frage kommenden Keime abdecken und sich an der lokalen Resistenzlage des Krankenhauses orientieren soll.

Bei der Prostatektomie als offenen Eingriff an den Harnwegen ohne Darmsegment werden häufig Keime wie Enterobacteriaceae oder Enterokokken nachgewiesen. Bei Wundinfektionen treten vor allem Staphylokokken auf.

Als Mittel der Wahl gelten Fluorchinolone, Cephalosporine der 2. Generation, Aminopenicilline /Beta-Lactamase-Inhibitoren oder auch bei höheren Infektionsrisiken Cephalosporine der 3. Generation und Acylaminopenicilline/BLI.

(Bruns et al. 1998, Pearle et al. 1997, EAU 2009)

Für den Einsatz von Acylaminopenicillinen sprechen neben einem breiten Spektrum (gramnegative Stäbchen, Bakteroidesspezies und Enterokokken) die sehr seltenen Parallelresistenzen zu den Cephalosporinen und der geringe Selektionsdruck auf Enterokokken. (Sanders et al. 1991, Milatovic et al. 1995, Hofstetter et al. 2000)

Die Gabe von Cephalosporinen der 3. Generation ist wegen der geringen Wirkung gegen Staphylokokken, einer raschen Resistenzentwicklung sowie aus Kostengründen umstritten. (Daschner et al. 1996) Auch der Einsatz von Chinolonen ist nicht unumstritten, da es nach Hoiby et al. (Hoiby 1997) unter Chinolonen sehr schnell zur Überwucherung mit multiresistenten Staphylokokken (epidermidis) kommen soll.

Heutzutage nimmt auch die Pharmaökonomie an Bedeutung zu, so existieren sowohl innerhalb der verschiedenen Wirkstoffgruppen, als auch zwischen der oralen und intravenösen Applikation Kostenunterschiede (z.B. Tazobac® 4,5g i.v. ca. 38€, Ciprofloxacin 500mg 2x1 p.o. ca. 6€).

## 1.8 Antibiotika

Im Folgenden werden diejenigen Antibiotika näher beschrieben, die in der vorliegenden Untersuchung Anwendung fanden.

### 1.8.1 Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®)

#### § *Einordnung und Wirkungsweise:*

Tazobac® ist ein bakterizides Breitspektrum-Penicillin (Kombination aus Acylamino-penicillin und  $\beta$ -Laktamaseinhibitoren), das die Zellwandsynthese von Bakterien hemmt. Es ist penicillastabil, jedoch nicht säurestabil (parenterale/i.v. Verabreichung). Es wird zu 90% unverändert renal ausgeschieden.

#### § *Wirkpektrum:*

Sehr große therapeutische Breite. Schwerpunkt ist der grampositive Bereich (Kokken, Stäbchen, Spirochäten) und gramnegative Kokken. Wirksam auch gegen *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobakterien.

#### § *Nebenwirkungen/Kontraindikationen/Wechselwirkungen:*

- Ø allergische Reaktionen
- Ø gastrointestinale Beschwerden
- Ø Gerinnungsstörungen
- Ø Krampfanfälle (KI: Epilepsie)

### 1.8.2 Chinolone

#### § Einordnung und Wirkungsweise:

Chinolone sind bakterizide Antibiotika, die die Nucleinsäuresynthese von Bakterien hemmen. Sie sind gut gewebe­gänglich und werden renal eliminiert (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz). Sie können i.v. oder oral verabreicht werden. Die Chinolone werden in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 (Harnwegstherapeutika): Norfloxacin

Gruppe 2 (Standardchinolone): Ofloxacin, Ciprofloxacin (Ciprobay®)

Gruppe 3: Levofloxacin (Tavanic®)

Gruppe 4: Moxifloxacin (Avalox®)

#### § Wirkspektrum:

Gruppe 1: gramnegative Stäbchen, Pseudomonas

Gruppe 2: gut gegen Enterobakterien und Haemophilus influenza, schwächer gegen Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken; wirksam bei atypischen Bakterien wie Chlamydien, Mykoplasmen; unterschiedliche Aktivität gegen Pseudomonaden (Ciprofloxacin am stärksten wirksam).

Gruppe 3: verbesserte Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger.

Gruppe 4: wie Gruppe 3, zusätzlich gegen Anaerobier wirksam.

Inzwischen ist ein Resistenzanstieg bei gramnegativen Erregern beobachtbar: bei E. coli Stämmen beträgt die Ciprofloxacin-Resistenz 20%.

#### § Nebenwirkungen/Kontraindikationen/Wechselwirkungen:

- Ø gastrointestinale Beschwerden
- Ø neurotoxisch: Krämpfe
- Ø Knorpel- und Sehnenschäden
- Ø Interaktionen mit Antazida, Calcium, Eisen (verminderte Resorption), sowie Theophin, Ciclosporin A, orale Antikoagulation, Sulfonylharnstoffe (verstärkte Effekte)

### 1.8.3 Co-trimoxazol

#### § Einordnung und Wirkungsweise:

Kombinationspräparat aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Sulfonamid) im Verhältnis 1:5. Bakteriostatisches, teilweise bakterizides Antibiotikum, das die Folsäuresynthese der Bakterien beeinträchtigt. Oral oder i.v. anwendbar.

### § *Wirkpektrum:*

Wirksam bei grampositiven und -negativen Kokken (Neisserien, Enterobacteriaceae, Streptokokken, Staphylokokken); unwirksam auf Pseudomonas, Bacteroides, Clostridien und Spirochäten.

### § *Nebenwirkungen/Kontraindikationen/Wechselwirkungen:*

- Ø gastrointestinale Beschwerden
- Ø Allergien
- Ø nephrotoxisch
- Ø KI: schwere Nieren- und Leberinsuffizienz, Sulfonamidallergie, megaloblastäre Anämie
- Ø Interaktionen mit oralen Antikoagulanzen, Sulfonylharnstoffen, Ciclosporin A (Abbauhemmung); NSAID, Salicylate, Antazida (verminderte Cotrimoxazol-Wirkung)

## 1.8.4 Cephalosporine

### § *Eigenschaften und Wirkweise:*

Es sind parenterale und orale Cephalosporine verfügbar. Es handelt sich um bakterizid wirkende Antibiotika aus der Gruppe der Beta-Lactame, die die Zellwandsynthese von Bakterien hemmen. Cephalosporine lassen sich in verschiedene Gruppen/Generationen einteilen:

Gruppe 1: z.B. Cefazolin (Elzogram®) (i.v.); Cefalexin (oral)

Gruppe 2: z.B. Cefuroxim (Elobact®) (i.v.); Cefuroxim-Axetil (oral)

Gruppe 3a: z.B. Cefotaxim, Ceftriaxon (i.v.); Cefixim (oral)

Gruppe 3b: z.B. Ceftazidim (i.v.); Cefpodoxim (oral)

### § *Wirkpektrum:*

Cephalosporine haben eine sehr große therapeutische Breite. Im Rahmen der Weiterentwicklung der Cephalosporine hat sich das Wirkpektrum vom grampositiven in den gramnegativen Bereich verschoben. Bei Antibiotika der 3. Generation auch gute Aktivität gegen *P. aeruginosa*.

### § *Nebenwirkungen/Kontraindikationen/Wechselwirkungen:*

- Ø gastrointestinale Beschwerden
- Ø Allergien
- Ø Gerinnungsstörungen

## ***II. Material und Methoden***

### **2.1 Zielsetzung der Arbeit**

Wie die Durchsicht aktueller Literatur zeigt, beschäftigen sich wenige Arbeiten mit der perioperativen Antibiotika-Prophylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie. Ebenso wie beim Eingriff der transurethralen Elektresektion der Prostata (TUR-P), für den inzwischen durch prospektiv randomisierte Studien und entsprechende Daten gezeigt werden konnte, dass eine einmalige perioperative Prophylaxe vollkommen ausreichend ist, zeichnet sich in den publizierten Arbeiten zur radikalen Prostatektomie (Terai et al. 2006) der Trend ab, dass auch bei diesem operativen Eingriff eine einmalige Gabe keinen schlechteren Schutz vor postoperativen Infektionen bieten kann als herkömmliche 4- oder 5 Tage -Regime.

Die Autoren Schön et al. verglichen 1998 die Wirksamkeit einer Prophylaxe von Cephalosporinen der 2. und 3. Generation, wobei Cephalosporine der 3. Generation bessere Ergebnisse erzielten. Stranne et al. konnten im Jahre 2004 nachweisen, dass eine Einmaldosis von Chinolonen effizient genug war, um postoperative Infektionen bei Patienten zu vermeiden. Terai et al. stellten 2006 eine eintägige und eine 4-Tage-Prophylaxe gegenüber. Verabreicht wurden Cephalosporine der 2. Generation. Auch hier erschien die eintägige Prophylaxe als ausreichend. Eine neuere Untersuchung von Takeyama et al. (2007) bestätigte diese Annahme. In einer Arbeit aus dem Jahre 2008 wiesen Sakura et al. für die minimal-invasive, endoskopische Prostatektomie ebenfalls die Wirksamkeit einer einmaligen perioperativen Gabe von Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu einer dreitägigen Gabe nach.

Die in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Prophylaxe-Regime (Piperacillin/Tazobactam versus Ciprofloxacin bzw. Co-trimoxazol) sind in dieser Form bisher noch nicht für die radikale retropubische Prostatektomie miteinander verglichen worden, lediglich Cormio verglich im Jahre 2002 Piperacillin/Tazobactam versus Ciprofloxacin als Prophylaxe bei der transrektalen Prostatabiopsie. Cormio et al. zogen aufgrund besserer klinischer Ergebnisse die kurzzeitige Gabe von Tazobactam einer langzeitigen Ciprofloxacin-Gabe über 7 Tage vor.

Trotz der genannten Ergebnisse existieren noch keine verbindlichen Leitlinien zur prophylaktischen Antibiotikagabe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie. So wird

nach wie vor in vielen Kliniken, so auch am Universitätsklinikum Essen, eine individuelle Prophylaxe mit den unterschiedlichsten Antibiotika durchgeführt.

Anhand einer Pilotstudie und retrospektiven Untersuchung von Krankenakten soll die in Essen in den vergangenen Jahren gängige Praxis einer Gabe von Ciprofloxacin bzw. Co-trimoxazol über 5 Tage (Gruppe 2) mit einer Einmalgabe der Kombination Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®) (Gruppe 1) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit verglichen werden.

Die einmalige Gabe („single shot“) wurde bei der radikalen Prostatektomie in Essen bisher nur im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eingesetzt.

Alle Ergebnisse (Gruppe 1 und 2) werden mit einer 3. Gruppe von Patienten (als Kontrollgruppe) verglichen. In dieser Gruppe erfolgte keine einheitliche Prophylaxe, die verabreichten Antibiotika variieren in Substanz, Dosis, Applikation und Dauer der Anwendung (nähere Angaben sind nachfolgend unter der Beschreibung der 3. Gruppe zu finden).

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Frage leisten, ob bereits eine einmalige perioperative Gabe von Piperacillin/Tazobactam effizient sein kann, den Patienten vor nachfolgenden Infektionen (Harnwegsinfekte, Wundinfektionen) zu schützen und zukünftig bei der radikalen Prostatektomie als antibiotische Standardprophylaxe eingesetzt werden könnte.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden 51 Patienten (alle mit einem stanzbiologisch gesicherten Prostatakarzinom zur RRP, im klinischen Tumorstadium  $\leq T2$ ) auf drei gleichgroße Gruppe mit unterschiedlicher Antibiose verteilt:

#### 1. Gruppe (n=17 Patienten): Einmalgabe von Tazobac®

Perioperativ erhielten alle 17 Patienten 4,5g Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®) i.v. als Einmalgabe („single shot“).

#### 2. Gruppe (n=17 Patienten): 5-Tage-Prophylaxe mit Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol

Die Patienten erhielten eine prä-/perioperative Gabe von Ciprofloxacin 200 mg i.v. und ab dem 1. postoperativen Tag 2x250mg Ciprofloxacin p.o. über fünf Tage  
oder

eine prä-/perioperative Gabe von Co-trimoxazol 960 mg i.v. und ab dem 1. postoperativen Tag 2x960 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol p.o. über fünf Tage.

3. Gruppe (n=17 Patienten): gemischte Gruppe = Kontrollgruppe

Alle 17 Patienten erhielten individuelle peri- und postoperative Gaben verschiedener Antibiotika in unterschiedlichen Dosierungen und von unterschiedlicher Dauer (keine single-shot-Gaben). Es wurden perioperativ 2 g Cefazolin, 250 mg Cefuroxim, 200 bis 400 mg Ciprofloxacin und 960 mg Co-trimoxazol eingesetzt. Nach der Operation erhielten die Patienten entweder Ciprofloxacin p.o. (250-750mg), Trimethoprim/Sulfamethoxazol p.o. (2x960mg) oder Cefuroxim-Axetil p.o. (250-500mg), jeweils über 5 bis 12 Tage.

## 2.2 Vorgehensweise und Material

Für die Auswahl der Krankenakten wurde zunächst eine Suchabfrage (Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten und Datum der stationären Aufnahme) durchgeführt, die alle Patienten erfassen sollte, die im Zeitraum von Januar 2005 bis einschließlich April 2007 an der Essener Universitätsklinik für Urologie radikal an einem Prostatakarzinom operiert wurden. Die Abfrage ergab eine Liste mit 209 Patienten. Zudem konnte auf eine eigens für diese Pilotstudie angefertigte Liste zurückgegriffen werden. Hier waren Name, Vorname, Geburtsdatum, OP-Termin, Operateure und verabreichte Antibiotikaphylaxe vermerkt. Die 2x17 Patienten der Gruppe 1 und 2 wurden zwischen Juli 2005 und Oktober 2006 vor ihrer Operation hinsichtlich der ausgewählten Antibiotikaphylaxe gemäß einer randomisierten Auswahl auf die beiden zu betrachtenden Gruppen (perioperative Einmalgabe von Tazobac versus herkömmliche Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol-Gabe über 5 Tage) verteilt und aus der Gesamtliste der 209 Patienten herausgesucht.

Zur besseren Vergleichbarkeit beider Patientenkollektive hinsichtlich der zu untersuchenden Kriterien wie Alter, Begleiterkrankungen etc., aber auch intra- und postoperativer Komplikationen sollten die Daten einer dritten, gleichgroßen Patientengruppe erhoben werden, von denen Wirkstoffgruppen und Dosierungen der verabreichten Antibiotika zuvor unbekannt und somit uneinheitlich und nicht standardisiert waren. Hierzu wurde jede 10. Akte aus der Gesamtliste der 209 Patienten genommen.



Die für die vorliegende Arbeit ausgewählten 51 Patienten wurden zwischen Januar 2005 und April 2007 operiert.

Mit diesen Angaben konnten alle 51 Krankenakten (17 Patienten pro Gruppe) aus dem Archiv gesucht und retrospektiv ausgewertet werden.

Es wurden das Stammbblatt/Anamnesebogen, die Dokumentation des Pflegepersonals („Kurve“), der OP-Bericht, das Anästhesieprotokoll, Arztbriefe und sämtliche Untersuchungsergebnisse (wie Laborergebnisse, Auswertung von Urin-Sedimenten und mikrobiologische Beurteilungen) ausgewertet.

Es wurden standardisiert folgende Parameter erfasst:

- Ø Geburts- und OP-Datum: hieraus konnte das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation errechnet werden,
- Ø Größe und Gewicht: aus diesen Angaben ließ sich der BMI (Body mass index) des Patienten errechnen,
- Ø Dauer des stationären Aufenthaltes (in Tagen),
- Ø Begleiterkrankungen der Patienten,
- Ø Begleitmedikation,
- Ø Liegezeit von Drainagen und Katheter (in Tagen),
- Ø Auftreten von Komplikationen wie intra-/postoperative Blutung/Transfusion, Extra-/Paravasat und Lymphozelen,
- Ø Notwendigkeit weiterer Operationen,
- Ø Körpertemperatur und Laborparameter (Leukozyten, Fibrinogen, Kreatinin und CRP als Entzündungsmarker im postoperativen Verlauf) zu verschiedenen Zeitpunkten (vor OP, 1.-3. postoperativer Tag, 5.-7. postoperativer Tag, bei Entlassung),
- Ø Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung: Erregerspektrum und Keimzahlen,
- Ø Vorliegen eines signifikanten HWI im postoperativen Verlauf bzw. bei Entlassung anhand von mikrobiologischer Beurteilung, Urin-Sediment und ärztlichem Entlassungsbrief,
- Ø zusammenfassende Beurteilung der Prophylaxe: Mortalität, Auftreten von Pneumonien, Bakteriämie oder Urosepsis, sowie von Fieber, signifikanten Harn-

wegsinfektionen, Wundinfekten und der Einsatz einer Antibiotikatherapie im postoperativen Verlauf.

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfasst und als Tabellen dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse für jede Gruppe einzeln dargestellt.

Für die metrischen und ordinalen Merkmale wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und ggf. der Modalwert ermittelt. Bei Nominalskalen wurden entsprechend der vorliegenden Kategorien die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 wurden alle metrischen Parameter auf Normalverteilung und hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz geprüft. Bei normalverteilten Stichproben wurde der T-Test für unabhängige Stichproben, bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Bei Nominalskalen wurde der Vierfelder- bzw. Chi-Quadrat-Test zur Bestimmung von Signifikanzen angewandt.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei einem  $p\text{-Wert} \leq 0,05$  angenommen. Bei  $p > 0,05$  war ein Sachverhalt nicht signifikant.

Die Signifikanzprüfungen der einzelnen Gruppen werden nicht bei der vor allem deskriptiv orientierten statistischen Auswertung der Ergebnisse unter III. zu finden sein, sondern fließen in die anschließende Diskussion der Ergebnisse mit ein.

### **III. Ergebnisse**

#### **3.1 Gruppe 1: Tazobac® als perioperative Einmalgabe**

Alle 17 Patienten dieser Gruppe erhielten eine einmalige perioperative Tazobac®-Gabe als Infektionsprophylaxe.

##### **3.1.1 Das Alter der Patienten**

Anhand von Geburts- und Operationsdatum konnte das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation errechnet werden.

Das Alter der Patienten dieser Gruppe lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 52 und 76 Jahren. Das mittlere Alter betrug 64,23 Jahre, der Median 65 Jahre.

Es wurde die Altersgruppenverteilung des Patientenkollektives (n=17) untersucht. Die Altersgruppe der 61 bis 70jährigen war mit 9 Patienten (53%) am stärksten vertreten. Darauf folgte die Gruppe der 51 bis 60 jährigen mit 6 Patienten (35%). 2 Patienten (12%) waren zum Zeitpunkt der Operation älter als 71 Jahre.

##### **3.1.2 BMI der Patienten**

Der Body-Mass-Index wurde aus den Angaben von Größe und Gewicht der Patienten errechnet.

Der BMI lag in dieser Gruppe zwischen 17 und 41. Mittelwert, Median und Modalwert betrugen 27.

4 Patienten (23%) waren normalgewichtig (BMI bis 25). Eine deutliche Mehrheit der Patienten (11=65%) zeigte leichtes Übergewicht (BMI 26-29).

Ein Patient (6%) war leicht untergewichtig und wies einen BMI unter 20 auf. Ein anderer Patient war mit einem BMI von 41 stark adipös.

##### **3.1.3 Allgemeine Begleiterkrankungen der Patienten**

Aus den Akten wurde ausgewertet, welche Erkrankungen und Risikofaktoren bei den Patienten in der Vorgeschichte bekannt waren, und ob sie sich bereits früheren Operationen unterziehen mussten. Von Interesse waren internistische Erkrankungen, zusätzlich wurden maligne oder urologische Vorerkrankungen erfasst. Ebenfalls wurden

mögliche Risikofaktoren wie Übergewicht, Nikotin- und Alkoholabusus dokumentiert. Bei früheren Operationen wurde zwischen allgemeinen und urologischen Operationen unterschieden.

Bei 3 Patienten (17,6%) dieser Gruppe traten in der Anamnese keine Begleiterkrankungen auf, bei den restlichen 14 Patienten (82,4%) waren Vorerkrankungen bekannt.

Im Vordergrund standen vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen: 13 Patienten (76%) hatten Begleiterkrankungen aus diesem Bereich, wobei das Krankheitsbild der arteriellen Hypertonie am häufigsten (11 Patienten = 65%) auftrat. Bei einem Patienten war in der Vorgeschichte ein Myokardinfarkt bekannt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt alle erfassten Vorerkrankungen des Patientenkollektivs (n=17), wobei Mehrfachnennungen möglich waren.

**Tabelle 1: Vorerkrankungen (Mehrfachnennung) – Piperacillin/Tazobactam**

<b>A. Internistische Erkrankungen (E.)</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Kardiologische E.	13	76,5	
Art. Hypertonie	11	64,7	
KHK	4	23,5	
Herzrhythmusstörungen	4	23,5	
Z.n. Myokardinfarkt	1	5,9	
Pulmonale E.	2	11,8	COPD
Gastroenterologische E.	1	5,9	Refluxerkrankung
Vaskuläre E.	0	0	
Stoffwechselerkrankungen	1	5,9	Hypercholesterinämie
Endokrinologische E./ Diabetes mellitus Typ 2	0	0	
<b>B. Maligne Vorerkrankungen</b>	2	11,8	Rezidiv niedrig malignes NHL; Bronchialkarzinom
<b>C. Urologische Vorerkrankungen</b>	1	5,9	Benigne Prostatahyperplasie
<b>D. Sonstige</b>	2	11,8	Depressionen

Bei zwei Patienten war anamnestisch eine maligne Erkrankung bekannt: ein Patient hatte ein Rezidiv eines niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphoms, ein anderer ein Bronchialkarzinom in seiner Vorgeschichte. Zwei Patienten litten unter Depressionen. Für die Durchführung der Operation war weiterhin relevant, dass zwei Patienten an einer COPD erkrankt waren. Ein Patient hatte eine Refluxerkrankung, bei einem weiteren bestand eine Hypercholesterinämie. Vaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 kamen in dieser Gruppe nicht vor. Kein Patient war zum Zeitpunkt der Operation immunsupprimiert. An urologischen Vorerkrankungen war bei einem Patienten eine benigne Prostatahyperplasie bekannt. 4 Patienten (23%) wiesen zusätzliche Risikofaktoren auf. Ein Patient erschien aufgrund seiner starken Adipositas (BMI 41) besonders prädestiniert für peri- und postoperative Komplikationen. Drei Patienten waren Raucher (bis zu 20 Zigaretten/Tag). Ein übermäßiger Alkoholkonsum wurde hingegen von allen Patienten verneint. Drei Patienten (18%) aus dieser Gruppe mussten sich bereits früheren Operationen unterziehen. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, gehörten hierzu zwei Operationen aus dem urologischen Bereich.

**Tabelle 2: Frühere Operationen – Piperacillin/Tazobactam**

<b>Operationen</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Allgemein	1	6	Augen-OP (Retinablutung)
Urologisch	2	12	Z.n. Nephrotomie; Z.n. Nierenbeckenplastik, Stein-OP
Insgesamt	3	18	

In diesem Patientenkollektiv waren drei Patienten (18%) ohne Begleiterkrankung. Bei den meisten Patienten (9 =53%) zeigte sich eine Begleiterkrankung. 4 Patienten (23%) gaben beim Aufnahmegespräch zwei Erkrankungen an. Nur bei einem Patienten (6%) konnten mehr als zwei Vorerkrankungen dokumentiert werden.

### 3.1.4 Begleitmedikation

**Tabelle 3: Begleitmedikation (Mehrfachnennung) – Piperacillin/Tazobactam**

<b>Medikamente</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Antihypertensiva	12	70,6	
Antikoagulanzen/ Thrombozytenaggregationshemmer	3	17,6	2xASS; Clexane (Heparin)
Hormone/Antiandrogene	4	23,5	
Bei Stoffwechselerkrankungen	1	5,9	CSE-Hemmer
Sonstige	3	17,6	PPI (Magenulcus- Prophylaxe); Theophyllin u. Kortison (COPD)

In dieser Gruppe nahmen drei Patienten (17,6%) keine Medikamente ein. Entsprechend der vorliegenden Erkrankungen standen Antihypertensiva an erster Stelle der eingenommenen Medikamente. (12 Pat=70,6% der Patienten, 52,2% aller genannten Medikamente) Häufig wurden in der Therapie bis zu drei verschiedene Wirkstoffe (wie Beta-blocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Kalziumantagonisten) kombiniert eingenommen.

Patienten unter Dauermedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern müssen mindestens eine Woche vor der geplanten radikalen Prostatektomie das Präparat absetzen.

Bei der Einnahme von ASS hatten zwei Patienten die Medikamente rechtzeitig vor der OP abgesetzt, ein weiterer Patient konnte sich Clexane (Heparin) als Antikoagulanz wie gewohnt weiter s.c. spritzen.

4 Patienten wurden bis zur OP mit Antiandrogenern (Androcur) behandelt.

Ein Patient erhielt einen PPI zur Magenulcus-Prophylaxe, ein weiterer Theophyllin und Kortison im Rahmen einer COPD-Therapie und ein anderer Patient einen CSE-Hemmer bei Stoffwechselstörungen.

Die meisten Patienten (8=47%) nahmen verschiedene Medikamente aus zwei oder drei verschiedenen Substanz-/Indikationsgruppen ein. Weitere 6 Patienten (35,3%) nahmen regelmäßig Wirkstoffe aus einer Medikamentengruppe.

### **3.1.5 Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes (in Tagen)**

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 14,3 Tage. Der kürzeste Aufenthalt lag bei 9 Tagen, der längste bei 21 Tagen. Der Median betrug 12 Tage. 53% (9 Patienten) konnten bis zum 12. Tag entlassen werden.

### **3.1.6 Liegezeiten von Drainagen und Dauerkatheter (in Tagen)**

In der Regel werden die während der Operation eingelegten Wunddrainagen entfernt, wenn sie weniger als 20 ml (pro 12 Stunden) fördern. In der Praxis zeigt sich, dass bei den meisten Patienten die paravesikal gelegten Redondrainagen zu unterschiedlichen Zeitpunkten gezogen werden können. Da auch in den Akten die Entfernung von linker und rechter Drainage gesondert dokumentiert wird, wird diese Aufteilung bei der folgenden Auswertung beibehalten.

Die linke Drainage wurde zwischen dem 3. und 9. postoperativen Tag entfernt, bei der rechten Drainage lag die Spannweite zwischen dem 2. und 15. postoperativen Tag.

Im Mittel wurden linke und rechte Drainage am 5. postoperativen Tag entfernt. Median und Modalwert lagen beim 4. postoperativen Tag.

Zu Komplikationen kam es bei keinem Patienten, alle Drainagen konnten in dieser Gruppe zeitgerecht und vor der Entlassung entfernt werden.

In dieser Gruppe von Patienten wurde der Katheter zwischen dem 6. und 17. postoperativen Tag entfernt. Der Dauerkatheter konnte im Mittel am 10. postoperativen Tag entfernt werden. Der Median lag etwas niedriger beim 8. postoperativen und der häufigste Wert (Modalwert) beim 6. postoperativen Tag. Ebenso wie die Drainagen konnte der Katheter bei allen Patienten vor der Entlassung komplikationslos entfernt werden.

### **3.1.7 Dauer der Operation (in Minuten)**

Die Dauer der durchgeführten radikalen Prostatektomie wurde anhand des Operationsberichtes ermittelt.

Die OP-Zeit betrug bei allen Patienten zwischen 60 und 180 Minuten. Im Mittel dauerte die Operation 105 Minuten. Median und Modalwert lagen bei 90 Minuten.

Bei 4 (23,5%) Patienten dauerte die Operation länger als 2 Stunden.

Alle Operationen verliefen ohne wesentliche intraoperativen Komplikationen, lediglich bei einem sehr adipösen Patienten mit BMI 41 war die Beatmung wegen einer subglottischen Enge schwierig und es trat zwischenzeitlich eine Bradykardie beim Patienten auf.

### **3.1.8 Komplikationen: intra-/postoperative Blutung/Transfusion, Paravasat und Lymphozelen**

Zu schwerwiegenden Blutverlusten kam es intraoperativ nicht, 6 Patienten (35%) erhielten jeweils 2 bis 4 Erythrozytenkonzentrate (=560-1120ml). Durchschnittlich mussten pro Patient 229,6 ml EK transfundiert werden.

Bei den meisten Patienten (10 = 59%) verlief die postoperative Phase ohne Auftreten von Paravasaten oder Lymphozelen.

Bei 7 Patienten (41%) wurden 4 Paravasate von „minimaler“ (unter 5 ml) und 3 von „kleiner“ Größe (5-10 ml) festgestellt. Die Paravasate wurden mittels dTRUS zwischen dem 6. und 11. postoperativen Tag diagnostiziert. Lymphozelen traten in dieser Gruppe nicht auf.

### **3.1.9 Weitere operative Eingriffe**

Bei 13 Patienten (76%) verlief die postoperative Phase komplikationslos. Bei 4 Patienten (23,5%) war wegen postoperativ auftretender Stressinkontinenz ein frühzeitiger weiterer operativer Eingriff zwischen dem 11. und 18. postoperativen Tag notwendig. Bei der erforderlichen Operation werden Fäden durchtrennt und störendes Nahtmaterial im Anastomosenbereich entfernt und im Sphinkterbereich mit Makroplast unterspritzt. Hierdurch konnte bei allen Patienten eine gute Kontinenz erzielt werden.

### **3.1.10 Körpertemperatur (in °C)**

Normwerte axillärer Temperaturmessung: bis 37°C, erhöhte Temperatur 37,1-37,7°C, (leichtes) Fieber 37,8-39°C.

Die Temperatur wurde bei den Patienten regelmäßig axillär gemessen. Es wurde die Körpertemperatur zu verschiedenen Zeitpunkten, bei Aufnahme, im postoperativen



Verlauf am 1. bis 3., sowie am 5. bis 7. postoperativen Tag und kurz vor der Entlassung ausgewertet und in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Körpertemperatur in °C – Piperacillin/Tazobactam**

<b>Temperatur (°C)</b>	<b>Vor OP/bei Auf- nahme</b>	<b>1.-3. postop. Tag</b>	<b>5.-7. postop. Tag</b>	<b>Vor Ent- lassung</b>
Anzahl Patienten	15	17	17	17
Mittelwert	36,4	36,8	36,6	36,4
Median	36,4	36,8	36,5	36,3
Minimum	36,1	36,4	36,2	36
Maximum	37	37,4	37,5	37,1

Bei zwei Patienten fehlten in den Akten die Angaben der Temperaturbestimmung bei Aufnahme.

Bei der Aufnahme lag die Temperatur bei allen Patienten im Normbereich zwischen 36,1 und 37°C. Der Mittelwert und Median lagen bei 36,4°C.

Am 1.-3. postoperativen Tag lag die Temperatur zwischen 36,4 und 37,4°C. Mittelwert und Median betrugen 36,8°C.

Am 5.-7. postoperativen Tag lag die Temperatur zwischen 36,2 und 37,5°C. Der Mittelwert lag bei 36,6°C, der Median bei 36,5°C.

Vor der Entlassung lagen die Temperaturen zwischen 36 und 37,1°C. Der Mittelwert betrug 36,4°C, der Median 36,3°C. Ein leichtes Ansteigen der Körpertemperatur stellt eine natürliche Reaktion nach einer Operation dar. Bei keinem Patienten dieser Gruppe trat Fieber auf.

### **3.1.11 Laborwerte: Zahl der Leukozyten**

Ebenso wie die Temperatur wurden die Laborwerte zu verschiedenen Zeitpunkten dokumentiert.

**Tabelle 5: Zahl der Leukozyten – Piperacillin/Tazobactam, Normwert 3,8-10,7/nl**

<b>Leukozyten/nl</b>	<b>Vor OP/bei Aufnahme</b>	<b>1.-3. postop. Tag</b>	<b>5.-7. postop. Tag</b>	<b>Vor Entlassung</b>
Anzahl Patienten	14	13	9	7
Mittelwert	7,65	9,46	8,56	8,75
Median	7,26	9,13	7,49	7
Minimum	5,5	6	5,77	5,8
Maximum	12,67	13,11	14,6	13,9

Bei drei Patienten fehlten die Werte nach Aufnahme. Vor der Operation lag die Leukozytenzahl durchschnittlich bei 7,65/nl. Der Median betrug 7,26/nl. Insgesamt schwankte der Wert zwischen 5,5 und 12,67/nl.

Für den 1. bis 3.postoperativen Tag lagen Daten von 13 Patienten vor: die Leukozytenzahl war leicht angestiegen, im Mittel betrug die Leukozytenzahl 9,46/nl, der Median 9,13/nl. Der niedrigste Wert lag bei 6/nl, der höchste bei 13,11/nl.

Bereits am 5. bis 7. postoperativen Tag sank die Leukozytenzahl auf durchschnittlich 8,56/nl. Der Median betrug 7,49/nl. Die Werte schwankten zwischen 5,77 und 14,6/nl.

Kurz vor der Entlassung wurden nur noch die Werte bei 7 Patienten erhoben: hier lagen die Werte zwischen 5,8 und 13,9/nl. Der Mittelwert betrug 8,75/nl, der Median lag etwas tiefer bei 7/nl.

### **3.1.12 Laborwerte: Fibrinogen**

Dieser Parameter wurde nicht bei allen Patienten standardmäßig erfasst. Fibrinogen ist als Gerinnungsfaktor auch ein Parameter für entzündliches Geschehen im Körper und kann daher auch zur postoperativen Kontrolle verwendet werden.

**Tabelle 6: Fibrinogen – Piperacillin/Tazobactam, Normwert 180-350 mg/dl**

<b>Fibrinogen (mg/dl)</b>	<b>Vor OP/bei Aufnahme</b>	<b>1.-3. postop. Tag</b>	<b>5.-7. postop. Tag</b>	<b>Vor Entlassung</b>
Anzahl Patienten	8	12	8	1
Mittelwert	320	434	738	671
Median	321	457	720	-
Minimum	242	196	581	-
Maximum	396	775	892	-

Bei der Aufnahme lag der bei 8 Patienten erhobene Wert zwischen 242 und 396 mg/dl. Der Mittelwert betrug 320, der Median 321 mg/dl.

Nach der Operation wurden am 1. bis 3. postoperativen Tag die Fibrinogenwerte von 12 Patienten gemessen: Das Fibrinogen hatte sich auf durchschnittlich 434 mg/dl erhöht. Der Median lag bei 457 mg/dl. Insgesamt waren Werte von 196 bis 775 mg/dl zu finden.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag wurden die Werte bei 8 Patienten bestimmt: die Werte hatten sich durchschnittlich noch weiter auf 738 mg/dl erhöht, die Werte lagen zwischen 581 und 892 mg/dl. Der Median betrug 720 mg/dl.

Kurz vor der Entlassung wurde lediglich bei einem Patienten der Fibrinogenwert kontrolliert: dieser lag bei 671 mg/dl.

### **3.1.13 Laborwerte: Kreatinin**

**Tabelle 7: Kreatinin – Piperacillin/Tazobactam, Normwert 0,9-1,3 mg/dl**

<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	<b>Vor OP/bei Aufnahme</b>	<b>1.-3. postop. Tag</b>	<b>5.-7. postop. Tag</b>	<b>Vor Entlassung</b>
Anzahl Patienten	17	14	13	12
Mittelwert	1,17	1,11	1,07	1,12
Median	1,16	1,10	1,07	1,12
Minimum	1,02	0,88	0,83	0,83
Maximum	1,46	1,35	1,28	1,13

Bei der Aufnahme wurden bei allen Patienten dieser Gruppe die Kreatininwerte überprüft: Die Werte lagen zwischen 1,02 und 1,46 mg/dl. Der Mittelwert betrug 1,17 mg/dl, der Median 1,16 mg/dl.

Direkt nach der Operation, am 1. bis 3. postoperativen Tag, wurden bei 14 Patienten die Werte kontrolliert: hier lag das Kreatinin zwischen 0,88 und 1,35 mg/dl. Der Mittelwert betrug 1,11 mg/dl, der Median 1,10 mg/dl.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag konnten 13 Werte ausgewertet werden: sie lagen zwischen 0,83 und 1,28 mg/dl. Mittelwert und Median betrugen 1,07 mg/dl.

Vor der Entlassung wurden erneut bei 12 Patienten das Kreatinin überprüft: Mittelwert und Median lagen bei 1,12 mg/dl. Die Werte schwankten zwischen 0,83 und 1,13 mg/dl.

### 3.1.14 Laborwerte: CRP

**Tabelle 8: CRP – Piperacillin/Tazobactam, Normwert < 0,5 mg/dl**

<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>Vor OP/bei Aufnahme</b>	<b>1.-3. postop. Tag</b>	<b>5.-7. postop. Tag</b>	<b>Vor Entlassung</b>
Anzahl Patienten	13	12	8	1
Mittelwert	0,1	6,2	5,9	2,2
Median	0,1	5,6	4,2	-
Minimum	0	1,8	1,6	-
Maximum	0,5	15,6	18,1	-

Vor der Operation wurde bei 13 Patienten der CRP-Wert dokumentiert: sie lagen zwischen 0 und 0,5 mg/dl. Median und Mittelwert lagen bei 0,1 mg/dl.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag zeigte der CRP bei 12 Patienten einen Wert zwischen 1,8 und 15,6 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 6,2 mg/dl, der Median etwas tiefer bei 5,6 mg/dl.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag wurde bei 8 Patienten der CRP kontrolliert: er lag zwischen 1,6 und 18,1 mg/dl. Der Mittelwert betrug 5,9 mg/dl, der Median 4,2 mg/dl.

Kurz vor der Entlassung wurde lediglich bei einem Patienten der CRP überprüft, dieser lag bei 2,2 mg/dl.

### 3.1.15 Mikrobiologische Beurteilung

Bei 9 Patienten (53%) wurden während des Krankenhausaufenthaltes keine mikrobiologischen Untersuchungen durchgeführt. Bei 7 Patienten (41%) wurde zwischen dem 11. und 14. postoperativen Tag jeweils einmal eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten wurde der Urin zur Verlaufskontrolle eines HWI dreimal zwischen dem 7. und 15. postoperativen Tag untersucht.

**Tabelle 9: Keimzahlen bei der ersten postoperativen mikrobiologischen Untersuchung – Piperacillin/Tazobactam**

Keimzahlen/ml	Häufigkeiten
Unter Nachweisgrenze von 100 Keimen/ml	1
100-1000/ml	0
1.000-10.000/ml, keine Keimidentifizierung möglich	1
Pro 1.000-10.000 mehrere Keimarten, keine Beurteilung möglich	2
1.000-10.000/ml	2
10.000-100.000/ml	0
Über 100.000/ml, signifikanter HWI	2

Die mikrobiologischen Beurteilungen ergaben folgendes: Bei einem Patienten lag die Keimzahl unterhalb der Nachweisgrenze von 100 Keimen/ml. Bei drei Patienten wurde eine Keimzahl von 1000-10000/ml nachgewiesen, davon war bei einem Patienten eine weitere Keimidentifizierung nicht möglich. Bei zwei Patienten wurden pro ml 1000-10000 mehrerer Keimarten nachgewiesen, wobei auch hier eine Beurteilung nicht möglich war. Bei zwei Patienten lagen zwischenzeitlich Keimzahlen über 100.000/ml und damit signifikante Harnwegsinfekte vor.

Darunter befand sich ein Patient mit einem bereits präoperativ bestehenden HWI, der bei Entlassung nicht mehr nachweisbar war und ein Patient, bei dem sich postoperativ ein HWI entwickelte.

Wie die nachfolgende Tabelle 10 zeigt, konnten folgende Erreger in den durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen nachgewiesen werden: E.coli, P. aeruginosa und S. epidermidis in geringer Konzentration (bis 10.000 Keime/ml). Einen signifikanten HWI verursachten in zwei Fällen Enterokokken (E. faecalis).

*S. epidermidis* sind grampositive Kokken, die in der Normalflora der Haut und Schleimhaut vorhanden sind und oft fremdkörperassoziiert bzw. nosokomial auftreten. Pseudomonaden sind typische Erreger nosokomialer Infektionen.

**Tabelle 10: Erregerspektrum – Piperacillin/Tazobactam**

Erreger	Häufigkeiten
E.coli	1
P. aeruginosa	1
S. epidermidis	1
E. faecalis	2

Bei einem Patienten waren im postoperativen Verlauf drei mikrobiologische Untersuchungen notwendig, da sein HWI auf mehrere z.T. resistente Keimarten zurückzuführen war. Bei der ersten Untersuchung waren mehr als 100.000/ml (gegen Ciprofloxacin resistente) Enterokokken zu finden, bei der zweiten Untersuchung war die Zahl der Enterokokken auf 1000-10000/ml zurückgegangen, dafür ließ sich ein neuer Keim der Art *P. aeruginosa* (1000-10000/ml) nachweisen, der sich als resistent gegen Co-trimoxazol und intermediär gegen Piperacillin/Tazobactam erwies. Bei der dritten Untersuchung waren dann drei verschiedene Keime nachweisbar: Zwei gegen Co-trimoxazol resistente Pseudomonaden (1000-10000/ml), sowie Enterokokken in einer Konzentration von mehr als 100.000/ml.

Es handelt sich bei diesem Fall um einen komplizierten (nosokomial erworbenen) HWI, bei dem eine Keimpersistenz und Superinfektion vorlagen und Enterokokken und *P. aeruginosa* Resistenzen zeigten.

### **3.1.16 Beurteilung des Urin-Sediments**

Vor der Operation wurden bei 15 Patienten Urin-Sedimente angefertigt. Im postoperativen Verlauf des Aufenthaltes wurden bei 11 Patienten Sedimente zur Infektionskontrolle erstellt. Beurteilt wurde die Zahl von Leukozyten und Erythrozyten pro Gesichtsfeld, ob Nitrit vorhanden war und ob und in welcher Zahl Bakterien ausgeschieden wurden (Beurteilung der Keimzahl: keine, +, ++, +++).

Vor der Operation lagen die Werte bis auf einen Patienten im Normbereich. Hier fand sich bereits präoperativ ein signifikanter HWI mit massenhaft vorkommenden Leuko-

zyten und Erythrozyten, positivem Nitrit und einer sehr starken Bakteriurie (+ + +). Im postoperativen Verlauf zeigten zwei Patienten einen HWI mit massenhaften Leukozyten, Erythrozyten und starker Bakteriurie (+ + bis +++). Hierzu gehörte auch der Patient mit dem präoperativen HWI, der sich allerdings während des stationären Aufenthaltes klinisch deutlich besserte und die Keimzahlen unter 10.000/ml sanken. Bei allen anderen Patienten dieser Gruppe war die Zahl von Leukozyten und Bakterien im Urin normwertig bzw. nur leicht erhöht. Das Nitrit war in allen Fällen negativ.

### **3.1.17 Beurteilung der antibiotischen Prophylaxe**

Kein Patient dieser Gruppe ist verstorben. Es kam weder zu einer Urosepsis, noch zu einer Bakteriämie. Ebenso litt kein Patient im postoperativen Verlauf unter Fieber.

Bis zum 5. postoperativen Tag zeigte kein Patient Infektzeichen (ausgenommen der Patient mit dem bereits bei Aufnahme bestehenden präoperativen HWI). Ab dem 7. postoperativen Tag wurde bei einem Patienten ein signifikanter Harnwegsinfekt (signifikant bei einer Keimzahl höher als 100.000 pro ml) nachgewiesen. Trotz Therapie mit Co-trimoxazol nach Antibiotogramm musste der Patient mit einem HWI nach Hause entlassen werden. Der Patient mit präoperativem Harnwegsinfekt zeigte im Verlaufe des stationären Aufenthaltes geringe Keimzahlen und klinische Besserung, so dass insgesamt 16 Patienten dieser Gruppe ohne signifikanten HWI entlassen werden konnten.

Bei 3 von 4 Patienten, bei denen ein zweiter Eingriff notwendig war, entwickelte sich auch nach dem erneuten operativen Eingriff kein HWI.

Bei 6 Patienten musste im postoperativen Verlauf eine weitere Antibiotikagabe erfolgen: bei zwei Patienten Co-trimoxazol als Therapie bei HWI, bei drei Patienten im Rahmen eines weiteren Eingriffs eine perioperative Prophylaxe (nicht mit Piperacillin/Tazobactam, sondern mit einem Cephalosporin) und anschließend für mindestens 7 Tage eine Prophylaxe mit Co-trimoxazol oder Nitrofurantoin. Ein Patient mit grenzwertiger Leukozyturie und einem Paravasat erhielt Ciprofloxacin.

### 3.2 Gruppe 2: Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol als 5-Tage-Prophylaxe

Alle 17 Patienten dieser Gruppe erhielten perioperativ die herkömmliche Gabe Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol i.v. und anschließend postoperativ Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol per os für weitere fünf Tage.

#### 3.2.1 Das Alter der Patienten

Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 65,11 Jahre. Median und Modalwert lagen bei 64 Jahren. Der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste 76 Jahre alt.

Die Gruppe der 61 bis 70 jährigen war mit 9 Patienten (53%) am stärksten vertreten. Jeweils 4 Patienten entfielen auf die Gruppe der 51 bis 60jährigen, sowie auf die Gruppe der über 71jährigen.

#### 3.2.2 BMI der Patienten

Der BMI lag in dieser Gruppe zwischen 22 und 34. Der durchschnittliche BMI betrug 26, der Median 25.

Die meisten Patienten (9 = 53%) wiesen ein normales Gewicht mit einem BMI bis 25 auf. 4 Patienten (23%) hatten leichtes Übergewicht (BMI 26-29) und weitere 4 Patienten (23%) Übergewicht mit einem BMI von 30 bis 35.

#### 3.2.3 Allgemeine Begleiterkrankungen der Patienten

**Tabelle 11: Begleiterkrankungen (Mehrfachnennung) – Cipro-/Co-trim**

<b>A. Internistische Erkrankungen (E.)</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Kardiogene E.	10	58,8	
Art. Hypertonie	6	35,3	
KHK	0	0	
Herzrhythmusstörungen	0	0	
Z.n. Myokardinfarkt	1	5,9	



Pulmonale E.	0	0	
Gastroenterologische E.	0	0	
Vaskuläre E.	1	5,9	pAVK
Stoffwechselerkrankungen	3	17,6	Hypercholesterinämie
Endokrinologische E./ Diabetes mellitus Typ 2	2	11,8	
<b>B. Maligne Vorerkrankungen</b>	3	17,6	NHL; Melanom; Magen-Ca
<b>C. Urologische Vorerkrankungen</b>	0	0	
<b>D. Sonstige</b>	3	10,3	Neurologisch: 2x Z.n. Apoplex; Polyneuropathie

(Fortsetzung Tabelle 11 – Begleiterkrankungen – Cipro-/Co-trim)

7 Patienten (41%) gaben keine Begleiterkrankungen an. Ansonsten standen auch in dieser Gruppe Herz-Kreislauf-Erkrankungen an erster Stelle (10 Patienten=58,8% der Patienten bzw. ein Anteil von 34,5% an genannten Erkrankungen), wobei Hypertonie von 6 Patienten genannt wurde. Ein Patient war im Z.n. Myokardinfarkt und Bypass-Operation. Drei Patienten hatten in ihrer Anamnese eine maligne Vorerkrankung (NHL, Melanom, Magen-Ca). Zwei Patienten waren Diabetiker Typ 2. Neurologische Erkrankungen wurden ebenfalls erfasst. Zwei Patienten waren im Z.n. Apoplex, ein weiterer litt an einer Polyneuropathie. Vaskuläre Erkrankungen (pAVK) spielten nur bei einem Patienten eine Rolle. Bei drei Patienten war eine Stoffwechselerkrankung bekannt. Urologische Vorerkrankungen kamen in dieser Gruppe nicht vor. Immunsupprimiert war kein Patient dieser Gruppe.

Von den 10 Patienten (58,8%) mit Vorerkrankungen litten 5 Patienten an einer, drei Patienten an zwei und zwei Patienten an mehr als zwei Begleiterkrankungen.

4 Patienten waren adipös, zwei Patienten waren starke Raucher mit einem täglichen Konsum von 20 bis 40 Zigaretten. Alkoholkonsum wurde von allen Patienten verneint.

Wie Tabelle 12 zeigt, wurden bei 6 Patienten (35,3%) in der Vorgeschichte bereits Operationen durchgeführt, wobei es sich in einem Fall um einen urologischen Eingriff (Vasektomie) handelte.

**Tabelle 12: Frühere Operationen – Cipro-/Co-trim**

<b>Operationen</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Allgemein	5	29,4	Z.n. Bypass-OP; Z.n. Aortenklappenersatz, Schrittmacher; Z.n. Dünndarmresektion; Bauchaortenaneurysma; Z.n. Thyreodektomie
Urologisch	1	5,9	Vasektomie
Insgesamt	6	35,3	

### **3.2.4 Begleitmedikation**

6 Patienten (35,3%) nahmen keine Medikamente ein. Entsprechend der Grunderkrankungen wurden Antihypertensiva am häufigsten (9 Patienten = 53% der Patienten und 35% unter allen genannten Medikamenten) regelmäßig eingenommen, auch in Kombination von bis zu drei verschiedenen Wirkstoffgruppen. Drei Patienten mussten die Einnahme von Antikoagulanzen wie Marcumar und Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS vor der Operation unterbrechen. Zwei Patienten wurden zuvor mit Antiandrogenern behandelt. Zwei Patienten nahmen orale Antidiabetika ein. Drei Patienten nahmen einen CSE-Hemmer ein und 4 weitere Medikamente, die in den Stoffwechsel eingreifen (3x Allopurinol, 1x Thyroxin). Ein Patient nahm infolge eines Magen-Ca regelmäßig einen PPI zur Ulcus-Prophylaxe ein. Ein an Neuropathie erkrankter Patient wurde mit einem Antiepileptikum und einem Muskelrelaxans therapiert.

**Tabelle 13: Begleitmedikation (Mehrfachnennung) – Cipro-/Co-trim**

<b>Medikamente</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Antihypertensiva	9	53	
Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmer	3	17,6	ASS; Marcumar
Hormone/Antiandrogene	2	11,8	
bei Stoffwechselerkrankungen	9	53	2x orale Antidiabetika; 3x CSE-Hemmer; 3x Urikostatikum; 1x Thyroxin
Sonstige	3	17,6	PPI (Ulcus-Prophylaxe); Antiepileptikum, Muskelrelaxanz (bei Neuropathie)

### **3.2.5 Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes (in Tagen)**

In dieser Gruppe dauerte der stationäre Aufenthalt im Mittel 16,18 Tage. Der Median lag einen Tag darunter, bei 15 Tagen. Der kürzeste Krankenhausaufenthalt betrug 11 Tage, der längste 28 Tage.

6 Patienten (35,3%) konnten innerhalb der ersten 12 Tage entlassen werden.

### **3.2.6 Liegezeiten von Drainagen und Dauerkathetern (in Tagen)**

Die linke Drainage konnte in dieser Gruppe zwischen dem 3. und 9. postoperativen Tag entfernt werden. Mittelwert, Median und Modalwert lagen hier beim 5. postoperativen Tag.

Die rechte Drainage wurde zwischen dem 3. und 14. postoperativen Tag entfernt. Bei einem Patienten musste die Drainage bei der Entlassung noch belassen werden und

wurde erst am 14. postoperativen Tag entfernt. Die rechte Lasche konnte durchschnittlich am 6. postoperativen Tag entfernt werden, der Median lag um einen Tag kürzer beim 5. postoperativen Tag.

Der Dauerkatheter konnte zwischen dem 6. und 18. postoperativen Tag entfernt werden. Die durchschnittliche Dauer der Liegezeit lag bei 10 Tagen postoperativ, der Median bei 9 Tagen postoperativ.

### **3.2.7 Dauer der Operation (in Minuten)**

Die durchschnittliche Dauer der Operation lag bei 107 Minuten, der Median bei 90 Minuten. Die kürzeste Operation dauerte 75 Minuten, die längste 160 Minuten.

Bei 3 Patienten (17,6%) dauerte die radikale Prostatektomie länger als 2 Stunden.

Bei einem Patienten kam es zu einer intraoperativen Rektumläsion.

### **3.2.8 Komplikationen: intra-/postoperative Blutung/Transfusion, Paravasat und Lymphozelen**

Größere Blutverluste wurden nicht beobachtet, 6 Patienten (35%) wurden jeweils 2 bis 4 EK's (=560-1120 ml) verabreicht. Durchschnittlich mussten in dieser Gruppe 263,2 ml Blut transfundiert werden.

Bei insgesamt 11 Patienten (65%) kam es im postoperativen Verlauf zwischen dem 4. und 10. postoperativen Tag zum Auftreten eines Paravasates. Davon waren 9 von „kleiner“ Größe (5-10 ml) und 2 wurden als „deutlich“ (über 10 ml) bezeichnet. In allen Fällen wurde das Paravasat durch dTRUS nachgewiesen. Lymphozelen traten nicht auf.

### **3.2.9 Weitere operative Eingriffe**

Bei 7 Patienten (41%) war es notwendig, zwischen dem 3. und 15. postoperativen Tag weitere operative Eingriffe vorzunehmen. Darüber hinaus musste bei 4 Patienten ein dritter Eingriff (zwischen dem 14. und 18. postoperativen Tag) durchgeführt werden.

Die Operation wurde in 5 Fällen wegen Stressinkontinenz durchgeführt (U-cyst, Faden-durchtrennung, Makroplastunterspritzung perisphinkitär), hier musste bei drei Patienten ein dritter Eingriff erfolgen, um die Inkontinenz entscheidend verbessern zu können.

Bei einem Patienten kam es bereits zu intraoperativen Komplikationen, die zwei weitere Operationen nach sich zogen: am 3. postoperativen Tag musste wegen einer Nach-

blutung eine Revision mit Koagelausräumung erfolgen. Am 17. postoperativen Tag erfolgten dann Eingriffe wegen einer rektovesikalen Fistel nach Darmverletzung und die Anlage eines protektiven Anus praeter.

Bei einem anderen Patienten wurde aufgrund von Wundheilungsstörungen eine operative Revision und Entlastung eines Seroms durchgeführt.

### 3.2.10 Körpertemperatur (in °C)

Bei Aufnahme wurden die Werte von 15 Patienten dokumentiert. Die Temperatur lag zwischen 36,2 und 36,7°C. Mittelwert und Median betrugen 36,4°C.

Kurz nach der Operation, am 1. bis 3. postoperativen Tag, lagen die Temperaturen bei allen 17 Patienten zwischen 36,6 und 38°C. Im Mittel lag die Temperatur bei 37,1°C, der Median bei 37°C.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag variierten die Werte (n=17) von 36,4 bis 38,9°C. Der durchschnittliche Wert lag bei 37°C, der Median bei 36,6°C.

Vor der Entlassung hatten sich die Temperaturen wieder normalisiert und lagen zwischen 36,3 und 37°C. Der Mittelwert (n=17) lag bei 36,6°C, der Median bei 36,5°C.

**Tabelle 14: Körpertemperatur in °C – Cipro-/Co-trim**

<b>Temperatur (°C)</b>	<b>Vor OP/bei Aufnahme</b>	<b>1.-3. postop. Tag</b>	<b>5.-7. postop. Tag</b>	<b>Vor Entlassung</b>
Anzahl Patienten	15	17	17	17
Mittelwert	36,4	37,1	37	36,6
Median	36,4	37	36,6	36,5
Minimum	36,2	36,6	36,4	36,3
Maximum	36,7	38	38,9	37

### 3.2.11 Laborwerte: Zahl der Leukozyten

**Tabelle 15: Leukozyten – Cipro-/Co-trim, Normwert 3,8-10,7/nl**

Leukozyten/nl	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	12	17	11	7
Mittelwert	7,17	10,21	8,58	9,14
Median	7,08	10,2	8,4	8,4
Minimum	4,1	6,8	5,23	5,44
Maximum	9,13	15,39	10,98	17,5

Bei der Aufnahme wurden die Werte von 12 Patienten in den Akten dokumentiert. Er lag zwischen 4,1 und 9,13/nl. Im Mittel betrug die Zahl der Leukozyten 7,17/nl, der Median 7,08/nl.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag wurden die Werte aller 17 Patienten kontrolliert: sie lagen zwischen 6,8 und 15,39/nl. Hierbei betrug der Mittelwert 10,21/nl, der Median 10/nl.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag gingen die Leukozytenzahlen wieder leicht zurück und lagen zwischen 5,23 und 10,98/nl (bei n=11). Im Mittel lag die Leukozytenzahl bei 8,58/nl, der Median bei 8,4/nl.

Kurz vor der Entlassung mussten bei 7 Patienten die Leukozyten überprüft werden, der niedrigste Wert lag bei 5,44/nl, der höchste bei 17,5/nl. Daraus ergab sich im Mittel ein Wert von 9,14/nl und ein Median von 8,4/nl.

### 3.2.12 Laborwerte: Fibrinogen

**Tabelle 16: Fibrinogen – Cipro-/Cotrim, Normwert 180-350 mg/dl**

Fibrinogen (mg/dl)	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	6	14	6	3
Mittelwert	385	544	671	931
Median	371	562	667	1000
Minimum	239	231	499	792

Maximum	575	1000	864	1000
---------	-----	------	-----	------

(Fortsetzung Tabelle 16: Fibrinogen – Cipro-/Cotrim, Normwert 180-350 mg/dl)

Vor der Operation lagen die Fibrinogenwerte von 6 Patienten zwischen 239 und 575 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 385 mg/dl, der Median etwas niedriger bei 371 mg/dl.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag bewegten sich die Werte bei n=14 zwischen 231 und 1000 mg/dl. Daraus ergab sich ein Mittelwert von 544 mg/dl und ein Median von 562 mg/dl.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag zeigten die Werte eine Höhe von 499 bis 864 mg/dl bei n=6. Durchschnittlich lag der Fibrinogenwert bei 671 mg/dl und der Median bei 667 mg/dl.

Vor der Entlassung war eine Überprüfung der Werte nur bei 3 Patienten erforderlich: sie waren deutlich erhöht auf 792 bis 1000 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 931 mg/dl, der Median bei 1000 mg/dl.

### 3.2.13 Laborwerte: Kreatinin

**Tabelle 17: Kreatinin – Cipro-/Cotrim, Normwert 0,9-1,3 mg/dl**

Kreatinin (mg/dl)	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	13	17	13	9
Mittelwert	1,23	1,26	1,16	1,21
Median	1,13	1,21	1,22	1,13
Minimum	1	0,99	0,88	1,05
Maximum	1,86	1,77	1,46	1,41

Bei Aufnahme wurden die Kreatinin-Werte von 13 Patienten untersucht. Die Werte lagen zwischen 1 und 1,86 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 1,23 mg/dl und der Median bei 1,13 mg/dl.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag lagen die Werte bei allen 17 Patienten zwischen 0,99 und 1,77 mg/dl. Im Mittel waren ein Kreatinin-Wert von 1,26 mg/dl und ein Median von 1,21 mg/dl zu verzeichnen.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag lagen die Werte zwischen 0,88 und 1,46 mg/dl (bei n=13). Der Mittelwert betrug 1,16 mg/dl, der Median 1,22 mg/dl.

Kurz vor der Entlassung lagen die Werte (bei n=9) zwischen 1,05 und 1,41 mg/dl. Hieraus ergab sich ein Mittelwert von 1,21 mg/dl und ein Median von 1,13 mg/dl.

### 3.2.14 Laborwerte: CRP

**Tabelle 18: CRP – Cipro-/Co-trim, Normwert < 0,5 mg/dl**

CRP( mg/dl)	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	10		9	8
Mittelwert	0,2	12	6,3	3,5
Median	0,1	12,1	5	2,9
Minimum	0	3,5	1,5	0,6
Maximum	0,8	21,3	15,5	10,5

Der Wert lag bei Aufnahme (n=10) zwischen 0 und 0,8 mg/dl und im Mittel bei 0,2 mg/dl. Der Median betrug 0,1 mg/dl.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag stieg das CRP stark an: die Werte lagen zwischen 3,5 und 21,3 mg/dl. Im Mittel konnte ein Wert von 12 mg/dl verzeichnet werden und ein Median von 12,1 mg/dl.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag sanken die Werte und lagen zwischen 1,5 und 15,5 mg/dl (bei n=9). Der Mittelwert lag bei 6,3 mg/dl und der Median bei 5 mg/dl.

Kurz vor Entlassung waren die Werte ebenfalls rückläufig: bei n=8 sanken sie auf 0,6 bis 10,5 mg/dl. Der durchschnittliche Wert lag bei 3,5 mg/dl und der Median bei 2,9 mg/dl.

### 3.2.15 Mikrobiologische Beurteilung

Im Laufe des stationären Aufenthaltes wurde bei 9 Patienten (53%) jeweils eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt. Bei einem Patienten waren drei Untersuchungen notwendig, davon die erste Kulturansetzung bereits vor der OP, da schon zu diesem Zeitpunkt ein signifikanter HWI nachgewiesen werden konnte.



In 8 Fällen wurde der Urin der Patienten untersucht, in einem Fall ein Wundabstrich. Die Untersuchungen fanden zwischen dem 7. und 17. postoperativen Tag statt.

**Tabelle 19: Keimzahlen bei der ersten postoperativen mikrobiologischen Untersuchung (Urin) – Cipro-/Co-trim**

<b>Keimzahlen/ml</b>	<b>Häufigkeiten</b>
Unter Nachweisgrenze von 100 Keimen/ml	2
100-1000/ml	0
1.000-10.000/ml, keine Keimidentifizierung möglich	1
Pro 1.000-10.000 mehrere Keimarten, keine Beurteilung möglich	0
1.000-10.000/ml	0
10.000-100.000/ml	2
Über 100.000/ml, signifikanter HWI	3

Zudem wurde im Wundabstrich eines Patienten eine mäßige Keimzahl von *S. epidermidis* nachgewiesen.

Bei zwei Patienten blieben die Keimzahlen unterhalb der Nachweisgrenze.

Bei einem Patienten wurden pro ml 1000 bis 10000 mehrerer Keimarten nachgewiesen, wobei eine Beurteilung nicht möglich war.

Bei zwei Patienten kamen jeweils zwei *E.coli* Stämme bzw. *P. aeruginosa* und Enterokokken in einer Konzentration von jeweils 10.000 bis 100.000/ml vor.

Bei drei Patienten konnte ein signifikanter HWI (über 100.000 Keime/ml) nachgewiesen werden, bei einem Patienten bestand der HWI bereits präoperativ bei der Aufnahme.

Bei einigen der nachgewiesenen Keime bestanden Resistenzen: So waren zwei *E.coli* Stämme gegen Ciprofloxacin resistent. Ebenso bestanden bei den *E.coli* Bakterien, die einen signifikanten HWI verursachten, Resistenzen gegen Ciprofloxacin. Bei einem Patienten reagierten die Pseudomonaden resistent gegen Co-trimoxazol. Bei einem anderen Patienten zeigten beide Keime Resistenzen: die Pseudomonaden reagieren resistent gegen alle getesteten Antibiotika und auch die Enterokokken reagierten lediglich auf Moxifloxacin sensibel.

Insgesamt zeigten sich bei 5 Patienten 7 verschiedene Erreger (Stämme von E.coli (3x), P.aeruginosa (3x) und Enterokokken) resistent.

Bei dem oben genannten Patienten mit einem präoperativen signifikanten HWI entwickelte sich ein komplizierter Verlauf mit Persistenz und Superinfektion: die Konzentration der E.coli-Bakterien ging nach Therapie zunächst auf 10.000 bis 100.000/ml zurück, blieb danach gleich und ein weiterer Keim, E. faecalis, der Resistenzen gegen Ciprofloxacin zeigte, war in gleicher Konzentration nachweisbar.

Insgesamt wurden folgende Erreger identifiziert:

Bei drei Patienten E.coli Stämme, bei zwei Patienten jeweils P. aeruginosa und E. faecalis. Im Wundabstrich wurde eine mäßige Zahl von S. epidermidis identifiziert.

**Tabelle 20: Erregerspektrum – Cipro-/Co-trim**

Erreger	Häufigkeiten
E.coli	3
P. aeruginosa	2
S. epidermidis	1
E. faecalis	2

### **3.2.16 Beurteilung des Urin-Sediments**

Vor der OP wurden 14 Sedimente angefertigt, im postoperativen Verlauf erschien dies bei 12 Patienten sinnvoll.

Bei einem Patienten trat bereits vor der OP ein signifikanter HWI auf. Im postoperativen Verlauf bzw. kurz vor der Entlassung bestand bei 8 Patienten eine erhöhte Leukozyturie. Zwei Patienten wurden mit einem HWI (Leukozyturie, deutliche Bakterienzahl ++ und in einem Fall positives Nitrit) entlassen.

Bei den übrigen waren geringe Bakterienzahlen (+) zu finden, lediglich bei einem Patienten ließen sich keine Bakterien im Urin nachweisen.

Bei einem Patienten konnte kurz nach der Operation ein signifikanter HWI nachgewiesen werden, der sich allerdings bis zur Entlassung gebessert hatte und als grenzwertig eingestuft wurde.

### **3.2.17 Beurteilung der antibiotischen Prophylaxe**

In dieser Gruppe trat bei zwei Patienten am 5. bzw. 6. postoperativen Tag Fieber mit Temperaturen von 38,6 bzw. 38,9°C auf.

Der Patient mit präoperativem HWI zeigte bei Entlassung ein grenzwertiges Urin-Sediment. Ein Patient bekam am 5. postoperativen Tag (nach einem erneuten operativen Eingriff) einen signifikanten HWI, der sich ebenfalls bis zur Entlassung gebessert hatte. Dennoch mussten zwei Patienten mit einem signifikanten HWI nach Hause entlassen werden, zudem trat bei einem Patienten im postoperativen Verlauf eine Wundinfektion auf.

Bei 8 Patienten musste während des Aufenthaltes eine zusätzliche postoperative Antibiotikatherapie erfolgen. Bei zwei Patienten geschah dies im Rahmen weiterer operativer Eingriffe. In den anderen Fällen waren folgende Gründe ausschlaggebend: CRP-Erhöhung, postoperatives Fieber, Paravasat, resistente Keime (Therapie).

Gegeben wurden Ciprofloxacin, Nitrofurantoin (bei Resistenzen gegen Ciprofloxacin) oder anschließend als Therapie über mehrere Tage Moxifloxacin (bei Keimen, die nur noch auf dieses Antibiotikum sensibel reagierten), sowie Levofloxacin und Cefuroxim.

## **3.3. Gruppe 3 – Gabe unterschiedlicher Antibiotika und Dosierungen (Kontrollgruppe)**

### **3.3.1 Das Alter der Patienten**

In dieser Gruppe waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation zwischen 45 und 75 Jahren alt. Das Alter lag durchschnittlich bei 64,35 Jahren. Median und Modalwert betrugen 67 Jahre.

Die Gruppe der 61 bis 70jährigen war mit 10 Patienten (59%) am stärksten vertreten. 4 Patienten waren älter als 71 Jahre. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als 50 Jahre und ein weiterer Patient war im Alter zwischen 51 und 60 Jahren.

### 3.3.2 BMI der Patienten

Der durchschnittliche BMI lag in dieser Gruppe bei 28. Die Spannweite des BMI betrug 24 bis 35. Median und Modalwert lagen bei 27.

Die meisten Patienten (11 = 64,8%) hatten leichtes Übergewicht (BMI 26-29). Jeweils drei Patienten waren normalgewichtig (BMI bis 25) oder adipös (BMI 30-35).

### 3.3.3 Allgemeine Begleiterkrankungen der Patienten

5 Patienten (29,4%) hatten keine Vorerkrankungen. Am häufigsten waren Patienten an Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkrankt (8 = 47% der Patienten und 32% aller Nennungen), wobei hier alle 8 Patienten (47%) Hypertoniker waren. Bei drei Patienten (17,6%) war eine maligne Vorerkrankung bekannt. Drei Patienten hatten gastroenterologische Vorerkrankungen. Ein Patient hatte eine vaskuläre Erkrankung (pAVK), ein Patient war Diabetiker Typ 2 und ein anderer litt an Hyperurikämie. Neurologische oder pulmonale Erkrankungen, sowie urologische Vorerkrankungen bestanden in dieser Gruppe nicht. Immunsupprimiert war kein Patient dieser Gruppe.

**Tabelle 21: Vorerkrankungen (Mehrfachnennung) – Kontrolle**

<b>A. Internistische Erkrankungen (E.)</b>	<b>Anzahl Patient</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Kardiogene E.	8	47,1	
Art. Hypertonie	8	47,1	
KHK	0	0	
Herzrhythmusstörungen	0	0	
Z.n. Myokardinfarkt	0	0	
Pulmonale E.	0	0	
Gastroenterologische E.	3	17,6	Cholezystolithiasis; Ösophagusvarizen, Pfortaderthrombose mit portaler Hypertonie und Splenomegalie; Barrett-Ösophagus
Vaskuläre E.	1	5,9	pAVK

Stoffwechselerkrankungen	1	5,9	Hyperurikämie
Endokrinologische E./ Diabetes mellitus Typ 2	1	5,9	
<b>B. Maligne Vorerkrankungen</b>	3	5,9	Seminom; 2xKlatskin-Tumor
<b>C. Urologische Vorerkrankungen</b>	0	0	
<b>D. Sonstige</b>	0	0	

(Fortsetzung Tabelle 21: Vorerkrankungen (Mehrfachnennung) – Kontrolle)

Bei 12 Patienten (70%) bestanden Vorerkrankungen. Davon litten  $\frac{3}{4}$  der Patienten (8) an einer Erkrankung und jeweils zwei Patienten an zwei oder drei Erkrankungen.

Drei Patienten waren adipös. 6 Patienten waren Raucher. Bei einem Patienten bestand zudem Alkoholabusus.

6 Patienten (35,3%) wurden bereits zuvor operiert, nur eine Operation betraf den urologischen Bereich (Vasektomie).

**Tabelle 22: Frühere Operationen – Kontrolle**

<b>Operationen</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil relativ (%) bei n=17</b>	<b>Nähere Bezeichnung</b>
Allgemein	5	29,4	Z.n. Cholezystektomie; Leistenhernien- OP; Sigmaresektion nach Divertikulitis; 2xTEP's
Urologisch	1	5,9	Vasektomie

### 3.3.4 Begleitmedikation

**Tabelle 23: Begleitmedikation (Mehrfachnennung) – Kontrolle**

Medikamente	Anzahl Nennungen	Anteil relativ (%) bei n=17	Nähere Bezeichnung
Antihypertensiva	11	64,7	
Antikoagulanzen/ Thrombozytenaggregationshemmer	6	35,3	5x ASS, Marcumar
Hormone/Antiandrogene	2	11,7	
Bei Stoffwechselerkrankungen	8	47,1	4x CSE-Hemmer; 4x Urikostatika
Sonstige	1	5,9	Protonenpumpeninhibitor

5 Patienten (29,4%) benötigten keine Medikamente. Ansonsten wurden entsprechend der vorliegenden Begleiterkrankungen am häufigsten Antihypertensiva (11 Patienten = 64,7% aller Patienten) eingenommen. Insgesamt 6 Patienten mussten ASS und Marcumar vor der Operation absetzen. Zwei Patienten wurden vor der Operation mit Antiandrogenen behandelt. 4 Patienten nahmen einen CSE-Hemmer ein und ebenfalls viermal wurde ein Urikostatikum bei Hyperurikämie eingenommen. Zur Prophylaxe von Magengeschwüren verwendete ein Patient regelmäßig einen Protonenpumpeninhibitor.

### 3.3.5 Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes (in Tagen)

Die Aufenthaltsdauer lag zwischen 11 und 31 Tagen. Im Mittel konnten die Patienten nach 16,18 Tagen entlassen werden. Median und Modalwert lagen etwas niedriger bei 13 Tagen. 5 Patienten (29,4%) können innerhalb der ersten 12 Tage entlassen werden.

### 3.3.6 Liegezeit von Drainagen und Dauerkathetern (in Tagen)

Die linke Drainage konnte zwischen dem 2. und 25. postoperativen Tag entfernt werden. Bei einem Patienten musste die Drainage bei der Entlassung noch belassen

werden. Im Mittel konnte die linke Drainage am 7. postoperativen Tag entfernt werden, der Median lag hier am 4. postoperativen Tag.

Die rechte Lasche wurde zwischen dem 3. und 10. postoperativen Tag gezogen. Hier lag der Mittelwert am 6. postoperativen Tag, der Median am 5. postoperativen Tag.

Der Katheter wurde zwischen dem 6. und 20. postoperativen Tag entfernt. Bei einem Patienten wurde der Katheter bei Entlassung noch belassen. Im Mittel wurde der Katheter 10,4 Tage belassen, der Median lag am 9. postoperativen Tag.

### **3.3.7 Dauer der Operation (in Minuten)**

Die Dauer der durchgeführten Operation lag zwischen 70 und 240 Minuten. Der Mittelwert lag bei 127 Minuten, der Median bei 120 Minuten.

Bei 5 Patienten (29,4%) betrug die Operationsdauer mehr als zwei Stunden.

Bei einem Patienten ergab sich intraoperativ zunächst der Verdacht auf Myokardinfarkt, der sich aber nicht bestätigte.

### **3.3.8 Komplikationen: intra-/postoperative Blutung/Transfusion, Paravasat und Lymphozelen**

5 Patienten erhielten jeweils 2 bis 4 Erythrozytenkonzentrate (560-1120 ml).

Durchschnittlich mussten in dieser Gruppe 198,8 ml Blut ersetzt werden.

Bei 4 Patienten (23,5%) bildete sich im postoperativen Verlauf ein Paravasat aus. Davon wurden 3 als „klein“ (5-10 ml) und eins als „minimal“ (unter 5 ml) beurteilt. Alle wurden durch dTRUS diagnostiziert. Die Untersuchungen fanden am 6. oder 7. postoperativen Tag statt. Bei einem Patienten wurde zudem am 6. postoperativen Tag eine ca. 300 ml große Lymphozele festgestellt.

### **3.3.9 Weitere operative Eingriffe**

Bei 5 Patienten (29,4%) wurde wegen postoperativer Streßinkontinenz ein weiterer operativer Eingriff notwendig und zwischen dem 10. und 15. postoperativen Tag durchgeführt.

### 3.3.10 Körpertemperatur (in °C)

**Tabelle 24: Körpertemperatur in °C –Kontrolle**

Temperatur (°C)	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	15	17	17	17
Mittelwert	36,4	37,2	36,9	36,5
Median	36,4	37	36,7	36,5
Minimum	36,2	36,5	36,2	36,2
Maximum	37	38,1	37,8	37

Bei der Aufnahme wurden die Werte von 15 Patienten dokumentiert: sie lagen zwischen 36,2 und 37°C. Mittelwert, Median und Modalwert lagen bei 36,4°C.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag lagen die Temperaturen bei den 17 Patienten zwischen 36,5 und 38,1°C. Hieraus ergab sich ein Mittelwert von 37,2°C und ein Median von 37°C.

Im weiteren Verlauf, am 5. bis 7. postoperativen Tag, sank die Temperatur auf Werte zwischen 36,2 und 37,8°C (bei n=17). Im Mittel betrug die Temperatur 36,9°C und der Median 36,7°C.

Bei der Entlassung gingen die Werte in den Normbereich zwischen 36,2 und 37°C zurück (bei n=17). Mittelwert und Median betrugen 36,5°C.

### 3.3.11 Laborwerte: Zahl der Leukozyten

**Tabelle 25: Leukozyten - Kontrolle, Normwert 3,8-10,7/nl**

Leukozyten/nl	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	13	17	10	10
Mittelwert	7,36	9,92	9,45	9,33
Median	6,77	10,13	7,64	8,18
Minimum	3,75	5,38	5,75	6,35
Maximum	13,07	18,12	16,3	18,1



Bei der Aufnahme lag die Zahl der Leukozyten (bei n=13) zwischen 3,75 und 13,07/nl. Der Mittelwert befand sich bei 7,36/nl und der Median etwas niedriger bei 6,77/nl.

Kurz nach der Operation, am 1. bis 3. postoperativen Tag, wurde der Leukozytenwert bei allen 17 Patienten kontrolliert und lag zwischen 5,38 und 18,12/nl. Der Mittelwert lag hier bei 9,92/nl, der Median bei 10,13/nl.

Im weiteren Verlauf (5. bis 7. postoperativen Tag) fand eine erneute Kontrolle bei 10 Patienten statt: die Zahl der Leukozyten bewegte sich zwischen 5,75 und 16,3/nl. Im Durchschnitt lag die Leukozytenzahl bei 9,45/nl und der Median betrug 7,64/nl.

Vor der Entlassung wurden die Werte erneut bei 10 Patienten kontrolliert: die Leukozyten lagen zwischen 6,35 und 18,1/nl. Der Mittelwert lag bei 9,33/nl, der Median betrug 8,18/nl.

### 3.3.12 Laborwerte: Fibrinogen

**Tabelle 26: Fibrinogen - Kontrolle, Normwert 180-350 mg/dl**

<b>Fibrinogen (mg/dl)</b>	<b>Vor OP/bei Aufnahme</b>	<b>1.-3. postop. Tag</b>	<b>5.-7. postop. Tag</b>	<b>Vor Entlassung</b>
Anzahl Patienten	8	12	2	3
Mittelwert	387	392	648	631
Median	376	374	648	-
Minimum	269	261	631	505
Maximum	571	559	666	739

Vor der Operation wurde der Wert bei 8 Patienten dokumentiert: er lag zwischen 269 und 571 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 387 mg/dl, der Median etwas geringer bei 376 mg/dl.

Nach der Operation (1. bis 3. postoperativer Tag) wurde bei 12 Patienten der Fibrinogenwert überprüft: er lag ähnlich, bei 261 bis 559 mg/dl. Hieraus ergab sich ein Mittelwert von 392 mg/dl und ein Median von 374 mg/dl.

Im weiteren Verlauf (5. bis 7. postoperativer Tag) wurden zwei Patienten hinsichtlich ihrer Fibrinogenwerte kontrolliert: hier waren die Werte auf 631 bzw. 666 mg/dl erhöht. Mittelwert und Median betrugen 648 mg/dl.

Vor der Entlassung wurden drei Werte festgehalten. Sie lagen zwischen 505 und 739 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 631 mg/dl.

### 3.3.13 Laborwerte: Kreatinin

**Tabelle 27: Kreatinin - Kontrolle, Normwert 0,9-1,3 mg/dl**

Kreatinin(mg/dl)	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	15	17	12	11
Mittelwert	1,14	1,05	1,02	1,11
Median	1,14	1,04	1,02	1,05
Minimum	0,88	0,76	0,87	0,83
Maximum	1,61	1,84	1,41	1,54

Vor der Operation wurden bei 15 Patienten die Kreatininwerte überprüft: sie lagen zwischen 0,88 und 1,61 mg/dl. Mittelwert und Median lagen bei 1,14 mg/dl.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag wurden die Werte routinemäßig bei allen 17 Patienten dieser Gruppe ausgewertet: das Kreatinin lag zwischen 0,76 und 1,84 mg/dl. Hieraus ergab sich ein Mittelwert von 1,05 mg/dl und ein Median von 1,04 mg/dl.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag schwankten die Werte bei n=12 zwischen 0,87 und 1,41 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 1,02 mg/dl, der Median bei 1,02 mg/dl.

Vor der Entlassung wurden bei 11 Patienten die Kreatininwerte überprüft: sie lagen zwischen 0,83 und 1,54 mg/dl. Hieraus ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 1,11 mg/dl und ein Median von 1,05 mg/dl.

### 3.3.14 Laborwerte: CRP

**Tabelle 28: CRP - Kontrolle, Normwert < 0,5 mg/dl**

CRP (mg/dl)	Vor OP/bei Aufnahme	1.-3. postop. Tag	5.-7. postop. Tag	Vor Entlassung
Anzahl Patienten	12	16	6	4
Mittelwert	0,3	9,6	5,6	5,8
Median	0,15	7,6	5,6	3,5
Minimum	0	3,2	1,3	1,2
Maximum	1,4	21,2	12	15

Bei 12 vor der Operation untersuchten Patienten wurden Werte zwischen 0 und 1,4 mg/dl dokumentiert. Hieraus ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 0,3 mg/dl und ein Median von 0,15 mg/dl.

Am 1. bis 3. postoperativen Tag wurde das CRP bei 16 Patienten kontrolliert: der Wert war angestiegen und lag zwischen 3,2 und 21,2 mg/dl. Dementsprechend hatte sich der Mittelwert auf 9,6 mg/dl erhöht und auch der Median stieg auf 7,6 mg/dl.

Am 5. bis 7. postoperativen Tag sanken bei den 6 untersuchten Patienten die Werte auf 1,3 bis 12 mg/dl. Mittelwert und Median lagen hier bei 5,6 mg/dl.

Bei der Entlassung wiesen die untersuchten 4 Patienten Werte zwischen 1,2 und 15 mg/dl auf. Der Mittelwert betrug 5,8 mg/dl und der Median 3,5 mg/dl.

### 3.3.15 Mikrobiologische Beurteilung

Bei 9 Patienten (53%) wurden mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Davon wurden bei einem Patienten während des stationären Aufenthaltes drei mikrobiologische Untersuchungen des Urins und ein Abstrich der Bauchwunde angeordnet. In den anderen Fällen wurde der Urin der Patienten untersucht. Die Untersuchungen fanden zwischen dem 7. und 15. postoperativen Tag statt.

#### **Tabelle 29: Keimzahlen bei der ersten postoperativen mikrobiologischen Untersuchung – Kontrolle**

##### **9 Urinproben:**

<b>Keimzahlen/ml (Urin)</b>	<b>Häufigkeiten</b>
Unter Nachweisgrenze von 100 Keimen/ml	3
100-1000/ml	1
1.000-10.000/ml, keine Keimidentifizierung möglich	4
Pro 1.000-10.000 mehrere Keimarten, keine Beurteilung möglich	0
1.000-10.000/ml	0
10.000-100.000/ml	0
Über 100.000/ml, signifikanter HWI	1

**1 Wundabstrich:**

<b>Keimzahl Wundabstrich aus Bauchwunde</b>	<b>Häufigkeiten</b>
Mäßige Zahl von <i>S. epidermidis</i>	1

Bei drei Patienten lagen die Keimzahlen unterhalb der Nachweisgrenze. Bei einem Patienten kamen *E. coli* und *E. faecalis* jeweils in einer Konzentration von 100-1000/ml vor. In vier Fällen traten pro ml 1.000-10.000 mehrerer Keimarten auf, deren Beurteilung nicht möglich war.

Bei einem Patienten wurde ein signifikanter HWI mit mehr als 100.000 Keimen/ml *E. coli* nachgewiesen, die sich resistent gegen Co-trimoxazol zeigten. Nach entsprechender Antibiotikatherapie war zwar der *E. coli* Stamm nicht mehr nachweisbar, dafür zwei andere Keime (Enterokokken und *S. epidermidis*) jeweils in geringer Konzentration bis 10.000/ml. Wenige Tage später waren beide Keime noch nachweisbar, wenn auch in einer geringeren Konzentration bis 1.000/ml. Bei einer weiteren Kontrolle kurz vor Entlassung wurden pro ml noch 1.000-10.000 mehrerer Keimarten nachgewiesen werden, deren Beurteilung nicht möglich war.

Auch in diesem Fall handelte es sich um einen komplizierten HWI mit resistenten Keimen und Erregerwechsel (Auftreten neuer Keime) nach Antibiotikatherapie.

Insgesamt wurden bei zwei Patienten mehrere Arten von Erregern nachgewiesen. Bei dem einen kamen *E. coli* und Enterokokken gleichzeitig vor. Bei dem anderen Patienten wurden im Urin *E. coli* und Enterokokken, sowie *S. epidermidis* in Urin und Wundabstrich identifiziert. *P. aeruginosa* wurden in dieser Gruppe durch mikrobiologische Untersuchungen nicht nachgewiesen.

**Tabelle 30: Erregerspektrum – Kontrolle**

<b>Erreger</b>	<b>Häufigkeiten</b>
<i>E. coli</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	0
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>E. faecalis</i>	2

### **3.3.16 Beurteilung des Urin-Sediments**

Vor der Operation wurden von 13 Patienten Urin-Sedimente angefertigt. Im postoperativen Verlauf wurden 9 Patienten erneut untersucht: hier zeigte lediglich ein Sediment keine Leukozyturie und keine Bakterien.

Insgesamt wurde aufgrund des Urin-Sediments bei 6 Patienten ein Harnwegsinfekt diagnostiziert, wobei in einem Fall das Nitrit positiv war.

### **3.3.17 Beurteilung der antibiotischen Prophylaxe**

Bei einem Patienten war die Temperatur am 6. postoperativen Tag auf 37,8°C leicht erhöht, ansonsten bekam keiner der Patienten Fieber.

Ab dem 7. postoperativen Tag entwickelte ein Patient einen signifikanten Harnwegsinfekt, der auch noch bei Entlassung bestand. Hinzu kamen bei diesem Patienten Wundheilungsstörungen.

Ab dem 10. postoperativen Tag ließ sich bei drei Patienten ein HWI feststellen.

Bei drei Patienten mit Harnwegsinfekt musste ein weiterer operativer Eingriff erfolgen. Insgesamt mussten 6 Patienten dieser Gruppe mit einem signifikanten Harnwegsinfekt nach Hause entlassen werden.

Bei 10 Patienten (59%) verlief der postoperative Aufenthalt komplikationslos.

Im Rahmen eines weiteren operativen Eingriffs wurden 250 mg Cefuroxim und 2 g Cephazolin i.v. eingesetzt.

13 Patienten (76%) mussten während des Aufenthaltes über die Prophylaxe hinaus mit Antibiotika behandelt werden. Als Gründe können hierfür angegeben werden: erhöhte Leukozytenzahl und erhöhtes CRP, erhöhte Temperatur, Drangsymptomatik, Auftreten eines Paravasates und als weiterführende Prophylaxe wegen einer bei Entlassung noch nicht entfernten Drainage.

In dieser Gruppe wurden therapeutisch Co-trimoxazol (960 mg) für 6 bis 12 Tage, Ciprofloxacin (500 mg) für 5 bis 14 Tage, Cefuroxim (500 mg) für bis zu 12 Tage und Levofloxacin (250-750 mg) für bis zu 14 Tage verabreicht.

## **IV. Diskussion**

### **4.1 Studien zur Antibiotikaphylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie**

Bisher sind wenige Untersuchungen zur perioperativen Antibiotika-Phylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie publiziert worden. Dabei sind verschiedene Phylaxe-Regime hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht worden und auch durchaus unterschiedliche Parameter ausgewertet worden. Eine direkte Vergleichbarkeit wird dadurch erschwert, dass bis auf die Untersuchung von Schön et al. aus dem Jahre 1998 keine ähnlichen Untersuchungen aus Deutschland vorliegen und bei den vorliegenden Studien von Stranne et al. (Schweden) und Terai et al. oder Takeyama et al. (Japan) Unterschiede im Gesundheitswesen zu berücksichtigen sind.

Wie der nachfolgende Überblick über bisherige Studien zeigt, ist das hier untersuchte Verfahren der Einmalgabe Piperacillin/Tazobactam versus einer herkömmlichen 5-Tage-Gabe von Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol in dieser Form bei der radikalen retropubischen Prostatektomie zum ersten Mal betrachtet worden. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen handelt es sich hier um ein kleines Patientenkollektiv (n=17), das im Sinne einer Pilotstudie und retrospektiv betrachtet wird. Allerdings wird zusätzlich eine dritte, nicht standardisierte Phylaxe-Gruppe miteinbezogen, anhand derer die grundsätzliche Wirksamkeit einer perioperativen Antibiotika-Phylaxe überprüft werden konnte und die eine weitere Vergleichsmöglichkeit mit den beiden untersuchten Formen bieten konnte.

Schön et al. verglichen im Jahre 1998 prospektiv die Wirksamkeit von einer einmaligen präoperativen Gabe von 1g Ceftriaxon i.v. (Cephalosporin der 3. Generation) mit 2g Cefotiam i.v. (Cephalosporin der 2. Generation). Zu jeder Gruppe wurden jeweils 100 Patienten untersucht.

Stranne et al. veröffentlichten 2004 eine prospektive Studie mit 60 Patienten, die eine Einzelgabe von Chinolonen per os einnahmen, und die anschließend retrospektiv mit insgesamt 243 unbehandelten Patienten verglichen wurden. Anzumerken ist hierbei, dass zwar 36% der Patienten eine Einzelgabe oraler Chinolone erhielten, aber den restlichen auch Einmaldosen anderer Antibiotika wie Co-trimoxazol oder Cephalosporinen

und 20% der Patienten eine verlängerte Prophylaxe über 2 Tage postoperativ verabreicht wurden.

In einer von Terai et al. im Jahre 2006 veröffentlichten retrospektiven Untersuchung wurde ein Kollektiv von 106 Patienten auf eine 1-Tag-Gruppe (2 Gaben Cefotiam am OP-Tag) und eine 4-Tage-Gruppe (Cefotiam präoperativ beginnend über 4 Tage) verteilt.

Wesentliche Kriterien zur Beurteilung der Prophylaxe waren bei Terai et al. das Auftreten von Wundinfektionen und anderer perioperativer Infektionen, wobei hier neben Harnwegsinfekten auch Lungenentzündungen, Bakteriämie und Sepsis gezählt wurden. Takeyama et al. (2007) verglichen bei 67 Patienten die Einmalgabe von Cefotiam mit einer längeren Gabe über zwei bzw. drei Tage.

## **4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen**

### **4.2.1 Alter der Patienten**

Die drei Gruppen der hier vorliegenden Arbeit waren hinsichtlich des Alters der Patienten zum OP-Zeitpunkt vergleichbar, es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen. Das Alter lag bei allen Gruppen im Mittel bei 64 bis 65 Jahren. In allen untersuchten Kollektiven war die Gruppe der 61 bis 70jährigen Patienten am stärksten vertreten. Dies ist die typische Altersgruppe für ein Prostatakarzinom. Die Altersstruktur der hier untersuchten Patienten ist mit Erfahrungen in der Literatur vergleichbar. Schön et al. werteten ein Patientenkollektiv mit einem Median von 65 Jahren aus. In der Untersuchung von Terai et al. waren die Gruppen durchschnittlich 66 bis 67 Jahre alt.

### **4.2.2 Body Mass Index (BMI) der Patienten**

Das Gewicht der Patienten war mit einem durchschnittlichen BMI von 26 bis 28 in allen drei Gruppen vergleichbar, auch hier waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. In Gruppe 1 (Piperacillin/Tazobactam) und 3 (Kontrollgruppe) war der überwiegende Teil der Patienten leicht übergewichtig mit einem BMI zwischen 25 und 29,9.

In der japanischen Untersuchungen von Terai et al. oder Takeyama et al. wurde der BMI ebenfalls als Risiko- und Komorbiditätsfaktor erfasst, allerdings waren die meisten Patienten normalgewichtig mit einem BMI bis 25.

Erwähnenswert erscheint in diesem Zusammenhang der Fall eines stark übergewichtigen Patienten mit einem BMI von 41 aus der Tazobac®-Gruppe, bei dem sich intra- und postoperative Komplikationen ergaben. Dieser Patient musste mit einem signifikanten Harnwegsinfekt nach Hause entlassen werden.

### **4.2.3 Vorerkrankungen und Medikation der Patienten**

Eine Vielzahl der Patienten, bei denen eine radikale retropubische Prostatektomie durchgeführt wird, leidet an Grunderkrankungen, die das Operationsrisiko wesentlich erhöhen können. In erster Linie sind dies Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie, die nicht zuletzt auch mit dem Lebensalter der Patienten zunehmen. Die Durchsicht der Patientenakten erbrachte einen hohen Prozentsatz an internistischen Begleiterkrankungen.

Wie die Altersstruktur der Patienten erwarten ließ, bestanden bei den meisten Patienten Begleiterkrankungen (Piperacillin/Tazobactam-Gruppe: 82%, Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol-Gruppe 59%, Kontrollgruppe: 70,6%). In allen Gruppen waren Patienten mit einer Begleiterkrankung am häufigsten zu finden. Hinsichtlich der vorkommenden Begleiterkrankungen bestanden keine signifikanten Unterschiede. An erster Stelle der Vorerkrankungen standen in allen Gruppen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere arterielle Hypertonie. Dementsprechend standen auch bei den von den Patienten regelmäßig eingenommenen Medikamenten Antihypertensiva an erster Stelle.

Einige Autoren wie Terai et al. haben ebenfalls einige relevante Vorerkrankungen in ihre Auswertungen miteinbezogen. Der Anteil der Hypertoniker beträgt bei Terai et al. bis zu 36%. In der hier vorliegenden Untersuchung war der Anteil zum Teil etwas höher, er lag bei 64,7% (Piperacillin/Tazobactam), 35,3% (Ciprofloxacin / Co-trimoxazol) und 47,1% (Gr. 3, Kontrollgruppe).

Bei Terai et al. waren bis zu 12,3% aller Patienten Diabetiker Typ 2, in der hier durchgeführten Untersuchung lag die Zahl in den einzelnen Gruppen ähnlich bei bis zu 11,7%.



Als weiter operationserschwerdend zählen Blutungsneigungen aller Art. Insbesondere gerinnungshemmende Medikamente sollten vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Bei Teraï et al. wird die Einnahme von Antikoagulanzen bei 1 bis 8,6% der Patienten beschrieben. In der hier vorliegenden Untersuchung zeigten sich ähnliche Ergebnisse, insgesamt nahmen 5,9% aller Patienten Antikoagulanzen wie Marcumar ein.

Hier erfasste Parameter wie zusätzliche Risikofaktoren und frühere Operationen wurden in anderen Studien nicht dokumentiert. Die hier untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich bezüglich ihrer Risikostruktur und früheren Operationen unwesentlich und statistisch nicht signifikant.

Auch bei Schön et al. ergaben sich hinsichtlich Alter, Gewicht, Begleiterkrankungen, OP-Dauer und Komplikationsrate keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.2.4 Dauer des stationären Aufenthaltes**

In der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe ist die Verweildauer der Patienten mit 14,3 Tagen durchschnittlich um zwei Tage kürzer als in den anderen Gruppen. Es ist nach den deskriptiven Zahlen ein Unterschied zu beobachten, der jedoch statistisch nicht signifikant ist. Dies ist möglicherweise durch die geringen Fallzahlen zu erklären. Bis einschließlich zum 12. Tag konnten in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe 53% der Patienten entlassen werden, in der Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe waren es 35,3% und in der Kontrollgruppe 29,4%. Damit liegen die Verweilzeiten der Patienten über denen anglo-amerikanischer Studien.

Schön et al. haben die Verweildauer der Patienten nicht in ihre Untersuchung miteinbezogen. Bei Stranne et al. werden Verweilzeiten von durchschnittlich 6 Tagen angegeben. Teraï et al. geben an, dass 8,6% der Patienten der 1-Tag-Gruppe und 18% der 4-Tage-Gruppe nach dem 12. Tag entlassen wurden. Die Autoren weisen darauf hin, dass sich die Verweildauer in den letzten Jahren drastisch verkürzt hat und in den USA der stationäre Aufenthalt für diesen Eingriff durchschnittlich 5 bis 7 Tage beträgt. Bei einer Beurteilung muss weiterhin beachtet werden, dass die stationäre Aufenthaltsdauer auch auf unterschiedliche Gesundheitssysteme zurückzuführen ist, wobei auch in Deutschland aufgrund von vermehrtem Kostendruck und Einführung von Fallpauschalen Bestrebungen bestehen, stationäre Verweilzeiten noch deutlicher zu verkürzen.

#### **4.2.5 Liegezeiten von Drainagen und Dauerkathetern**

Zwischen den Gruppen ließen sich bezüglich der Liegezeiten von Drainagen und Katheter keine statistisch signifikanten Unterschiede ausmachen. In allen Gruppen konnten die Drainagen im Mittel nach 5 Tagen und der Katheter nach 10 Tagen entfernt werden. Dennoch traten im Gegensatz zu den übrigen Gruppen in Gruppe 1 bei der Piperacillin/Tazobactam-Einmalgabe keine Komplikationen oder Zeitverzögerungen bei der Entfernung von Drainagen und Katheter auf.

Teraï et al. gaben in ihrer Untersuchung an, dass in der 1-Tag-Gruppe bei 2,5% und in der 4-Tage-Gruppe 24% der Patienten die Drainagen am 6. postoperativen Tag oder später entfernt wurden. Bei Teraï et al. wurden die Drainagen allerdings bereits entfernt, wenn sie weniger als 50 ml förderten, während sie an der Uniklinik Essen erst bei weniger als 20 ml (pro 12 Stunden) entfernt werden. In unserer Arbeit konnten in Gruppe 1 und 2 die Drainagen bei 70,6% der Patienten und bei 58,8% der Patienten aus Gruppe 3 bis zum 5. Tag entfernt werden. Dementsprechend wurden die Drainagen in den Gruppen 1 und 2 bei 29,4% der Patienten und bei 41,2% der 3. Gruppe erst am 6. postoperativen Tag oder später entfernt.

Schön et al. gaben bei ihrer Untersuchung bei der Entfernung des Katheters durchschnittlich den 13. postoperativen Tag an. In der hier vorliegenden Untersuchung gelang eine um 3 Tage frühere Katheterentfernung. Die Autoren von Teraï et al. geben keine durchschnittliche Liegezeit an, sondern machen lediglich die Angabe, dass bei der 1-Tag-Gruppe 2,5% und bei der 4-Tage-Gruppe 6% der Patienten der Katheter am 10. postoperativen Tag oder später entfernt werden konnte. In der hier vorliegenden Arbeit konnte der Katheter in allen drei Gruppen bei 58,8% der Patienten bis zum 9. postoperativen Tag entfernt werden. Dementsprechend wurde der Katheter bei 41,2% der Patienten erst am 10. postoperativen Tag oder später entfernt. Bei Takeyama et al. wurde der Katheter in allen Gruppen (1-Tag versus 2-/3-Tage) zwischen dem 7. und 14. postoperativen Tag entfernt.

#### **4.2.6 OP-Dauer**

Die Piperacillin/Tazobactam-Gruppe und die Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe waren hinsichtlich der OP-Dauer mit einem Mittelwert von 107 Minuten und einem Median von 90 Minuten identisch. Obwohl in Gruppe 3 die Operationen durch-

schnittlich 20 Minuten länger dauerten, ergaben sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede, so dass sie miteinander vergleichbar sind.

In allen Gruppen kam es bei jeweils einem Patienten zu intraoperativen Komplikationen.

Auch in den hier betrachteten anderen Untersuchungen zeigten die intraoperativen Parameter zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede und waren somit vergleichbar.

Schön et al. gaben 1998 eine durchschnittliche OP-Dauer von 2,1 Stunden an. Zahlen aus dem Jahre 2004 von Terai et al. zeigen eine durchschnittliche OP-Dauer von 245 bis 260 Minuten. Die in dieser Untersuchung vergleichsweise kurze Eingriffszeit lässt sich wahrscheinlich auch auf die Zahl der jährlichen Eingriffe und die Erfahrung der Operateure zurückführen, die die radikale Prostatektomie inzwischen zu einem Routineeingriff gemacht haben. Auch Takeyama et al. gaben 2007 eine kürzere Dauer von 174 bis 196 Minuten an.

#### **4.2.7 Komplikationen: intra-/postoperative Blutung/Transfusion, Paravasat und Lymphozelen**

Hinsichtlich intra-/postoperativer Blutungen kam es in keiner Gruppe zu Besonderheiten. Statistisch gesehen war in allen Gruppen die Gabe eines Erythrozytenkonzentrates (280ml) pro Patient notwendig. Im Vergleich zu einem durchschnittlichen Blutverlust von 1700 ml (Hisasue et al. 2004) und 1370 ml (Takeyama et al. 2007) ist der hier vorliegende Blutverlust verhältnismäßig gering. Dies ist wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen, dass die Operation inzwischen sehr routiniert und der Eingriff für den Patienten schonender durchgeführt werden kann. Im Allgemeinen kann ein erhöhter Blutverlust als Risikofaktor für Infektionen gewertet werden. Darüber hinaus ist ein geringer Blutverlust in diesem Zusammenhang als positiv zu bewerten, da er wie Hisasue et al. nachweisen konnten, auch ein Gradmesser für eine nach der Operation wiedererlangte Kontinenz des Patienten sein kann.

In Gruppe 1 (Einmalgabe von Tazobac®) wurden bei 41% der Patienten Paravasate festgestellt, in der Kontrollgruppe 3 lagen sie bei 23%. In Gruppe 2 (herkömmliche 5-Tage-Gaben) war die Zahl der Paravasate mit 65% deutlich höher, zudem waren sie in ihrer Größe ausgeprägter als in den beiden anderen Gruppen. Insgesamt trat lediglich

bei einem Patienten aus der 3. Gruppe eine Lymphozele auf. Zwischen der Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe und der Kontrollgruppe ließ sich anhand des Vierfelder-Chi-Quadrat-Tests ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,016 nachweisen, demnach schnitt die Kontrollgruppe bei der Rate an Paravasaten besser ab als die herkömmliche 5-Tage-Gruppe.

In allen anderen publizierten Studien wurden Paravasate und Lymphozelen als Parameter nicht eingeschlossen.

#### **4.2.8 Weitere operative Eingriffe**

In der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe mussten bei 13 Patienten (76,5%) keine weiteren Reoperationen erfolgen. Bei den restlichen 4 Patienten (23,5%) wurde ein weiterer Eingriff wegen Stressinkontinenz durchgeführt. In der Kontrollgruppe 3 war in 29% der Fälle (5 Patienten) eine Reoperation notwendig.

In der 5-Tage-Gruppe waren die Ergebnisse deutlich schlechter als in den beiden anderen Gruppen, hier mussten sich 41% einer und weitere 23,5% zwei weiteren Eingriffen unterziehen. Neben Stressinkontinenz waren eine Revision wegen Nachblutung und eine Entlastung eines Seroms Gründe für weitere Eingriffe.

Schön et al. gaben die Rate an Reoperationen wegen Nahtinsuffizienz und Hämatomausräumung mit 2% an. Stranne et al. bezogen die Rate der weiteren operativen Eingriffen nicht mit ein, sondern betrachteten lediglich die Anastomoseninsuffizienz im längeren postoperativen Verlauf. Bei Stranne entwickelten 6% der Patienten im Durchschnitt nach 18,9 Monaten Anastomoseninsuffizienzen. Dieser Zeitraum wurde in unserer Untersuchung nicht mehr betrachtet. Zwischen den Gruppen von Einmaldosis und unbehandelten Patienten war nach Stranne et al. kein Anstieg von Anastomoseninsuffizienzen zu beobachten.

Die in Essen frühzeitig durchgeführten Reoperationen konnten die Kontinenz der Patienten wesentlich verbessern.

Auch wenn sich der Einfluss der Antibiotika-Prophylaxe auf die Anastomoseninsuffizienz nur schwer nachweisen lässt, zeigt sich bei der Einmalgabe von Piperacillin/Tazobactam die geringste Rate an Reoperationen.

#### 4.2.9 Körpertemperatur

In der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe blieben die Körpertemperaturen der Patienten auch im postoperativen Verlauf im normwertigen Bereich. Typischerweise wird nach der Operation ein leichter Temperaturanstieg beobachtet, der dann spätestens am 2. oder 3. postoperativen Tag zurückgeht. Bei keinem Patienten kam es unter Tazobac®-Gabe zu Fieber über 38,5 °C. In der 5-Tage-Gruppe trat hingegen bei zwei Patienten (11,7%) zwischen dem 5. und 7. postoperativen Tag Fieber mit Temperaturen von 38,6 und 38,9° C auf. In Gruppe 3 hatte ein Patient (5,9%) zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag eine erhöhte Temperatur von 38,1° C. Zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag ließ sich für die Piperacillin/Tazobactam-Gruppe ein signifikanter Unterschied gegenüber den beiden anderen Gruppen nachweisen (Gr. 1- Gr. 2:  $p=0,026$  und Gr. 1 – Gr. 3:  $p=0,017$ , T-Test). Die Temperaturen waren unter der Einmalgabe Tazobac® zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag geringer als in den anderen Gruppen.

Insgesamt betrachtet war die Körpertemperatur bei allen Patienten sowohl vor der OP, als auch bis zur Entlassung im Normbereich.

Bei Schön et al. kam es bei 1 bis 9% der Patienten im postoperativen Verlauf zu unklarem Fieber.

Bei Stranne et al. wurde in der Gruppe der mit einer Einmaldosis behandelten Patienten kein postoperatives Fieber über 39°C beobachtet, in der unbehandelten Gruppe waren es 3% der Patienten. Bezüglich der höchsten Temperaturen sind die hier vorliegenden Daten mit den Ergebnissen von Terai et al. vergleichbar. Unklares Fieber über 38°C kam am 1. bis 3. postoperativen Tag bei Terai et al. in der 1-Tag-Gruppe bei 2,5 bis 11,1% der Patienten vor, in der 4-Tage-Gruppe lag die Rate bei 4 bis 26%. Nach dem 4. postoperativen Tag trat Fieber über 38 °C bei 1,2% (1-Tag-Gruppe) bzw. 2% (4-Tage-Gruppe) auf. Ebenso wie in der hier vorliegenden Untersuchung trat das unklare Fieber meist um den 5. und 6. postoperativen Tag herum auf, ebenso wie bei Terai et al. ohne weitere Infektzeichen. Im Allgemeinen ist nach einer Operation auftretendes Fieber nicht ungewöhnlich (Postaggressionsstoffwechsel), meist handelt es sich um ein Einzelereignis, das sofern eine Wundinfektion ausgeschlossen werden kann, hinsichtlich seiner Ätiologie nicht immer eindeutig zugeordnet werden kann. Da aber in der vorliegenden Untersuchung, ebenso wie in der von Terai et al. keine zusätzlichen Infektanzeichen vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass sich das

Antibiotikum hinsichtlich einer Infektionsprophylaxe durchaus als wirksam erwiesen hat.

#### **4.2.10 Laborparameter: Leukozytenzahl**

In allen Gruppen stieg die Leukozytenzahl direkt nach der Operation zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag leicht an, insgesamt blieben die Zahlen durchschnittlich zu allen gemessenen Zeitpunkten im Normbereich. Ebenso wie bei Terai et al. ließen sich bei der Leukozytenzahl der einzelnen Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen. Ebenso wie in unserer Arbeit war die Leukozytenzahl bei Terai et al. am 1. postoperativen Tag am höchsten. Im Rahmen des operativen Eingriffs kann diese Erhöhung der Leukozytenzahl als eine normale körperliche Reaktion des Patienten gewertet werden, die keinerlei Krankheitswert besitzt.

#### **4.2.11 Laborparameter: Fibrinogen**

In allen Gruppen hatte sich das Fibrinogen im postoperativen Verlauf im Durchschnitt erhöht, bei den meisten Patienten sank es vor Entlassung wieder ab bzw. hatten sich die Werte wieder normalisiert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich nicht nachweisen. In allen anderen bisher publizierten Studien wurde Fibrinogen als Verlaufsparemeter nicht erfasst.

#### **4.2.12 Laborparameter: Kreatinin**

In allen Gruppen befanden sich die durchschnittlichen Kreatinin-Werte der Patienten zu allen gemessenen Zeitpunkten stabil in annähernd gleicher Höhe, auch hier ergaben sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch das Kreatinin wurde bisher in anderen Studien nicht näher untersucht.

#### **4.2.13 Laborparameter: CRP**

In allen Gruppen stieg das CRP direkt nach der Operation zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag stark an und fiel dann erst langsam wieder ab. Bei vielen Patienten ist der CRP-Wert auch noch bei Entlassung leicht über dem Normwert. Für die einmalige

Gabe von Piperacillin/Tazobactam ließ sich zeigen, dass der CRP-Anstieg direkt nach der Operation zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag statistisch signifikant niedriger als in Gruppe 3 ist ( $p=0,002$ , keine Normalverteilung, Mann-Whitney-Test). Zwischen der Piperacillin/Tazobactam- und der Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Auch Terai et al. wiesen einen postoperativen Anstieg des CRP nach, konnten allerdings zwischen der einmaligen und längerdauernden Prophylaxe keinen signifikanten Unterschied bezüglich der CRP-Höhe feststellen.

#### **4.2.14 Mikrobiologische Untersuchung und Urin-Sediment**

Die mikrobiologische Untersuchung und die Bestimmung des Urin-Sediments sind wichtige Untersuchungsmethoden im klinischen Alltag, um postoperative Harnwegsinfektionen frühzeitig zu diagnostizieren und nach einer mikrobiologischen Resistenzbestimmung eine antibiogrammgerechte Antibiotikatherapie einleiten zu können. Da diese Untersuchungen nicht bei allen Patienten routinemäßig durchgeführt wurden, können sie in dieser Arbeit lediglich eine zeitliche Momentaufnahme im prä- und postoperativen Verlauf mit entsprechenden Tendenzen bieten.

Die nachgewiesenen Erreger waren in allen Gruppen sehr ähnlich. Sie entsprechen dem bei der Prostatektomie erwarteten Keimen und auch dem speziellen Erregerspektrum des Krankenhauses. In allen Gruppen waren *E. faecalis*, *E. coli* und *S. epidermidis*, sowie zusätzlich in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe und Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe *P. aeruginosa* als typische nosokomiale Keime nachweisbar.

In der Tazobac®-Gruppe kam es bei einem Patienten (5,9%) zu einem nosokomial erworbenen komplizierten HWI mit resistenten Keimen (gegen Ciprofloxacin/Co-trimoxazol resistente Enterokokken und Pseudomonaden). Resistenzen gegen Piperacillin/Tazobactam konnten hingegen nicht nachgewiesen werden. Auch in der Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe wurden bei 5 Patienten (29,4%) resistente Enterokokken, *E. coli* und Pseudomonaden gefunden. Im Vordergrund standen auch hier Resistenzen gegen die Antibiotika Ciprofloxacin und Co-trimoxazol. Die Auswertung der Gruppe 3 zeigte ein ähnliches Bild von Erregern und Resistenzen, allerdings war lediglich ein Patient (5,9%) von resistenten Keimen betroffen.

Bereits 1998 wiesen Schön et al. *E. coli*, Enterokokken, *S. epidermidis*, *S. aureus*, Klebsiellen und *Pseudomonas aeruginosa* als typisches Erregerspektrum für post-

operative Harnwegsinfektionen nach. Ein ähnliches Erregerspektrum konnten Stranne et al. ermitteln. Terai et al. haben im infizierten Wundabstrich eines Patienten Pseudomonaden gefunden. Ansonsten wurden in den bisher veröffentlichten Studien keine näheren Angaben zu Erregerart und Resistenzen gemacht.

#### **4.2.15 Abschließende Beurteilung der antibiotischen Prophylaxe**

Insgesamt betrachtet ist in allen Gruppen kein Patient verstorben und es kam weder zu einer Urosepsis noch zu einer Bakteriämie. Kein Patient erkrankte an einer postoperativen Pneumonie.

Bei jeweils einem Patienten der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe und der Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe bestand bereits ein präoperativer Harnwegsinfekt, der sich unter Antibiotikagabe im postoperativen Verlauf deutlich besserte.

In der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe kam es bei keinem Patienten zu Fieber. Zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag waren die Temperaturen der Patienten in der Tazobac®-Gruppe signifikant niedriger als in den anderen Gruppen. Postoperatives Fieber mit Temperaturen über 38 °C, aber ohne weitere Infektzeichen trat bei zwei Patienten (11,7%) der Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe zwischen dem 5. bis 7. postoperativen Tag auf. Bei einem Patienten (5,9%) der Gruppe 3 erhöhte sich die Temperatur kurzzeitig zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag auf 38,1°C.

Eine postoperative Antibiotikatherapie musste am häufigsten bei Patienten der herkömmlichen 5-Tage-Prophylaxe mit Ciprofloxacin/Co-trimoxazol und Gruppe 3 (Kontrollgruppe) eingeleitet werden. (Gr. 1: 6 Pat. = 35,3%, Gr. 2: 8 Pat. = 47,1% und Gr. 3: 13 Pat. = 76,5%). Die Piperacillin/Tazobactam-Gruppe schnitt hierbei zwar signifikant besser ab als Gruppe 3 (Chi-Quadrat-Test mit  $p=0,034$ ), im Vergleich zur herkömmlichen 5-Tage-Prophylaxe ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Bei Schön et al. war eine weitere postoperative Antibiotikatherapie bei 38% (Ceftriaxon) bzw. 50% der Patienten (Cefotiam) notwendig. Ebenso wie bei uns wurde bei Schön et al. eine Antibiotikatherapie bei positiver Urinkultur, unklarem Fieber oder Wundinfektion eingesetzt. Bei Stranne et al. erhielten 15% der Patienten eine therapeutische Gabe über 3 bis 17 Tage postoperativ.



Ein entscheidendes Kriterium für die Wirksamkeit der Prophylaxe war ein postoperativ auftretender Harnwegsinfekt, der ab einer Keimzahl von mehr als 100.000/ml Urin als gesichert angenommen werden konnte. In der herkömmlichen 5-Tage-Prophylaxe mit Ciprofloxacin/Co-trimoxazol trat ein HWI zeitlich etwas früher – am 5. postoperativen Tag – auf als in den beiden anderen Gruppen. Hier konnte jeweils ein HWI am 7. postoperativen Tag nachgewiesen werden.

Bei allen Patienten war aufgrund des abschließenden ärztlichen Berichtes der postoperative Verlauf einschließlich aller Komplikationen wie eine bestehende Wundinfektion oder ein bei Entlassung bestehender Harnwegsinfekt sehr gut dokumentiert.

Hier zeigt sich eine tendenzielle Überlegenheit der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe: in dieser Gruppe wurde ein Patient (5,9%) mit einem signifikanten Harnwegsinfekt und kein Patient mit Wundinfektionen oder Wundheilungsstörungen entlassen. Anzumerken ist hierbei, dass es sich in diesem Fall um einen sehr übergewichtigen Patienten handelt, bei dem es bereits zu intraoperativen Komplikationen kam.

In der 5-Tage-Gruppe wurden 2 Patienten (11,7%) mit signifikanten HWI entlassen, in Gruppe 3 waren es 6 Patienten (35,3%).

Hier zeigte sich die Piperacillin/Tazobactam-Gruppe der Gruppe 3 gegenüber signifikant überlegen (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,034$ ), gegenüber der herkömmlichen 5-Tage-Prophylaxe ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Sowohl in der Ciprofloxacin/Co-trimoxazol-Gruppe, als auch in Gruppe 3 (Kontrolle) kam es bei jeweils einem Patienten (jeweils 5,9%) zu Wundinfektionen. Auch hier ließen sich in allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Im Gegensatz zu Ciprofloxacin und Co-trimoxazol konnten bestehende Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam hier nicht nachgewiesen werden. Zudem erweisen sich Chinolone als nicht wirksam bei *S. epidermidis*, den häufigsten Erregern von Wundinfektionen. Wahrscheinlich erzielte daher im Hinblick auf Wundinfektionen die mit Tazobac® behandelte Gruppe tendenziell bessere Ergebnisse. Die Einmalgabe erscheint im Hinblick auf mögliche Resistenzbildungen günstiger zu sein als die herkömmliche Gabe über 5 Tage.

Bereits in der Untersuchung von Cormio et al. (allerdings bei der transrektalen Prostatabiopsie) wurde deutlich, dass die Kurzzeitprophylaxe mit Piperacillin/Tazobactam angemessen ist und bessere klinische Ergebnisse als die Langzeitprophylaxe mit Ciprofloxacin zeigte. Das Wirkspektrum von Tazobac® umfasst zusätzlich anaerobe Keime und zudem ist bei Ciprofloxacin bekannt, dass sich zunehmend Multiresistenzen gegenüber Enterobakterien ausbilden.

Bereits Schön et al. beurteilten in ihrer Untersuchung die einmalige Prophylaxe, in diesem Fall mit Cephalosporinen, aufgrund einer geringen Anzahl von Wundinfektionen von 2% als sinnvoll. Wie in der hier vorliegenden Untersuchung kam es auch bei Schön et al. vor allem zu Harnwegsinfekten. Die Autoren stellten bis zum 7. postoperativen Tag bei 7% (Ceftriaxon) bzw. 21% (Cefotiam) der Patienten einen HWI fest. Bis zum 14. postoperativen Tag war ein Anstieg auf 27% bzw. 40 % zu verzeichnen. Die Autoren führten diese Unterschiede auf die längere Wirkungsdauer und das erweiterte Wirkungsspektrum von Ceftriaxon zurück.

Bei Terai et al. traten in beiden Gruppen (1-Tag versus 4-Tage) keine HWI auf, lediglich in der 1-Tag-Gruppe trat bei einem Patienten (1,8%) eine Wundinfektion auf. Terai konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsformen feststellen. Bei Terai et al. liegt die Rate der Wundinfektionen mit 0,8% deutlich niedriger als in anderen großen japanischen Studien, bei denen eine durchschnittliche Rate von 6-7,5% angegeben wird. Der Vergleich amerikanischer und europäischer Studien, in denen Einzeldosen zumeist von Cephalosporinen verglichen wurden, zeigt eine Wundinfektionsrate von 0,3 bis 3,2% und eine Rate anderer Infektionen von 0,9 bis 2,4%. (Terai et al. 2006)

Eine zunehmend wichtige Rolle spielen auch die Kosten für die Prophylaxe. Im Vergleich kostet momentan die i.v. Einmalgabe von Tazobac® ca. 32€, die herkömmliche 5tägige Gabe von Ciprofloxacin (i.v. Gabe und anschließende Tabletteneinnahme) ca. 54€ und eine entsprechende Co-trimoxazol-Prophylaxe ca. 11€. Der Anteil der Patienten, die sich aufgrund von Komplikationen einer weiterführenden Antibiotika-Therapie unterziehen mussten, war in der Tazobac®-Gruppe deutlich niedriger als in den beiden anderen Gruppen (Gr. 1: 35%, Gr. 2: 47% und Gr. 3: 76%). Daher müssen mögliche Folgekosten bei auftretenden Harnwegs- und Wundinfektionen (wie weitere Urin-Untersuchungen und Antibiotika-Therapien) stets bedacht werden. So belaufen sich beispielsweise die Folgekosten für eine 8tägige Behandlung mit

Ciprofloxacin auf ca. 38€ im Vergleich dazu Cefuroxim ca. 15€ bzw. Co-trimoxazol ca. 10€. Und auch die Tatsache, dass die stationäre Verweildauer der Patienten in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe tendenziell (wenn auch nicht statistisch signifikant) um zwei Tage verkürzt ist, könnte erhebliche Kosten einsparen.

Die einmalige intravenöse Gabe von Tazobac® lässt sich zudem sehr gut in den operativen Arbeitsablauf integrieren, während der Einleitungsphase wird die Dosis durch den Anästhesisten verabreicht und auch zusätzlich zum OP-Bericht im Anästhesiebericht dokumentiert. Auch für Ärzte und Pflegepersonal auf der Intensiv- bzw. urologischen Station bedeutet die Einmalgabe eine Arbeitserleichterung, zusätzliche ärztliche Anordnungen über eine zweimal tägliche Prophylaxe entfallen. Damit ist auch sichergestellt, dass die nachfolgende Gabe von oralen Antibiotika nicht versäumt oder verspätet erfolgt oder auch vom Patienten einfach vergessen oder nicht eingenommen wird.

Die Autoren der bisher publizierten Studien wie Terai et al. (2006) oder Takeyama et al. (2007) kamen ebenfalls, trotz eines fehlenden statistisch signifikanten Nachweises, zum Schluss, dass die Ergebnisse der Einmalgabe durchaus vergleichbar, in einigen Aspekten sogar der herkömmlichen längerfristigen Prophylaxe überlegen sind.

Obwohl bei der vorliegenden Arbeit aufgrund einer kleinen Stichprobe die Aussagekraft der Daten in einzelnen Punkten teilweise eingeschränkt sein kann und bei manchen Parametern eine Auswertung aufgrund unzureichender Dokumentation erschwert wurde, liefert die Arbeit durchaus vergleichbare Ergebnisse und bestätigt die Einschätzung, dass eine einmalige perioperative Antibiotikaphylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie ausreichend ist und tendenziell, wenn auch nicht statistisch signifikant, bessere klinische Ergebnisse erzielt. Die vorliegende Arbeit hat mit ihren Ergebnissen dazu beigetragen, ein besseres Verständnis für die Notwendigkeit und Wichtigkeit der standardisierten, geprüften Antibiotikaphylaxe zu erlangen. Im Rahmen des Qualitätsmanagements wäre es hilfreich, eine standardisierte Vorgehensweise (Qualitätssicherung gemäß ISO) bei der Antibiotikaphylaxe zu definieren und die Wirksamkeit der Vorgehensweise durch begleitende, fallgestützte Auswertungen zu überprüfen. Dazu könnte eine prospektive randomisierte Untersuchung mit größerer Patientenzahl durchgeführt werden.

## **V. Zusammenfassung**

Die perioperative Antibiotikaphylaxe ist bei der radikalen retropubischen Prostatektomie bisher nicht verbindlich geregelt. In der vorliegenden Arbeit wurde im Sinne einer Pilotstudie die perioperative Einmalgabe von Piperacillin/Tazobactam mit der Antibiotika-Phylaxe von Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol über 5 Tage hinsichtlich postoperativer Infektionen verglichen. Diese Antibiotikakombination wurde für die radikale retropubische Prostatektomie bisher nicht untersucht. Es wurden 3 Gruppen zu je 17 Patienten ausgewählt: Gruppe 1: Einmalgabe Piperacillin/Tazobactam (Tazobac4,5gr.® i.v.), Gruppe 2: 5-Tage-Phylaxe mit Ciprofloxacin (Ciprobay500®) oder Co-trimoxazol (Cotrim forte960mg®) i.v./p.o. und Gruppe 3: mit unterschiedlicher Dosierung und Dauer verschiedener Antibiotika als Kontrollgruppe. Alle drei Gruppen waren hinsichtlich Alter, Body Mass Index (BMI), allgemeinen Begleiterkrankungen, Risikofaktoren, früheren Operationen und Medikation vergleichbar. Auch bei intraoperativen Parametern wie OP-Dauer, Blutverlust und postoperativen Komplikationen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Die Tazobac®-Gruppe wies bei der Körpertemperatur am 1. bis 3. postoperativen Tag signifikant niedrigere Werte auf. Alle untersuchten Laborparameter waren bei den 3 Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, bis auf den signifikant niedrigeren CRP-Wert am 1. bis 3. postoperativen Tag bei der Tazobac®-Gruppe gegenüber der Gruppe 3. In allen Gruppen bot die Antibiotikaphylaxe einen guten Schutz: kein Patient verstarb, es kam in keinem Fall zu schwerwiegenden Folgen wie Pneumonien, Urosepsis oder Bakteriämie. Tendenziell, allerdings nicht statisch signifikant, zeigte die Tazobac®-Gruppe bessere Ergebnisse in einer um 2 Tage verkürzten stationären Verweildauer, auch traten hier bei keinem Patienten Wundinfektionen auf, es zeigten sich weniger Resistenzen und es waren auch weniger Antibiotikatherapien notwendig als in den übrigen Gruppen. Vergleichbar mit größeren Patientenkollektiven bei ähnlicher Fragestellung konnten, trotz fehlender statistischer Signifikanz, tendenziell bessere klinische Ergebnisse aufgezeigt werden. Daraus geht hervor, dass eine Einmalgabe von Tazobac® bei der radikalen retropubischen Prostatektomie einen effektiven Schutz bieten kann und der herkömmlichen 5-Tage-Phylaxe in einigen Parametern sogar überlegen ist.

## **VI. Literaturverzeichnis**

1. Adam, D., Daschner, F. (1993): Infektionsverhütung bei operativen Eingriffen: Hygienemaßnahmen und Antibiotikaprophylaxe. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
2. American Heart Association (2007): Guidelines Endokarditis-Prophylaxe, Online-Publikation; <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/circulationaha.106.183095>
3. ASHP commission on therapeutics (1992): ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. Clin Pharm 11; 483-513.
4. Augustin, H., Hammerer, P., Graefen, M. (2003): Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. Eur Urol 43 (2), 113-118.
5. Bates, T., Siller, G., Crathern, B.C., Bradley, S.P. et al. (1989): Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. Br J Surg 76; 52-56.
6. Bergamini, T.M., Polk, H.C. jr. (1989): The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. J Antimicrob Chemother 23; 301-313.
7. Blumenberg, E.A., Abrutyn, E. (1997): Methods of reduction of urinary tract infection. Curr Opin Urol, 7, 47-51.
8. Book, M., Lehmann, L.E., Schewe, J.C., Weber, S., Stüber, F. (2005): Urosepsis. Aktuelle Therapie und Diagnostik. Urologe A 44, 413-424.
9. Bross, H. (1951): Zur retropubischen Prostatektomie nach Millin (Bericht über 100 Operierte). Langenbecks Arch. U. Dtsch.Z.Chir., 269, 65-75.
10. Bruns, T., Höchel, S., Tauber, R., Arbeitskreis Infektiologie der FWBK (1998): Perioperative Antibiotikaprophylaxe in der operativen Urologie. Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage. Urologe B 38, 269-272.
11. Burke, J.F. (1961): The effective period of prevention antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 50; 161-168.
12. Burke, J.P., Garibaldi, R.A., Britt, M.R. et al. (1981): Prevention of catheter-associated urinary tract infections: efficacy of daily mental care regimes. Am J Med 70; 655-658.

13. Cangiano, T.G., Litwin, M.S., Naitoh, J., Dorey, F., de Kernion, J.B. (1999): Intra-operative frozen section monitoring of nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 162, 655-658.
14. Carson, C.C. (1996): Antimicrobial prophylaxis in genitourinary surgery. In: Mulholland, S.G. (ed): *Antibiotic therapy in urology*. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, 71-89.
15. Childs, S.J., Wells, W.G., Mirelmann, S. (1983): Antibiotic prophylaxis for genitourinary surgery in community hospitals. *J Urol* 130; 305-308.
16. Clarke, I.S., Condon, R.E. et al. (1979): Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of a prospective, double-blind clinical study. *Ann Surg* 186; 251-259.
17. Classen, D.C. et al. (1992): The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. *N Engl J Med* 326; 281-286.
18. Cormio, L., Berardi, B., Callea, A., Fiorentino, N., Sblendorio, D., Zizzi, V., Traficante, A. (2002): Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU International* 90, 700-702.
19. Cruse, P.J.E, Foord, R. (1980): The epidemiology of wound infection: a 10-year old prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 60; 27-40.
20. Culver, D.H., Horan, T.C., Gaynes, R.P. et al. (1980): Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J med* 91 (Suppl 3B), 152S-157S.
21. Damber, J.E., Khatami, A. (2005): Surgical treatment of localized prostate cancer. *Acta Oncologica* 44, 599-604.
22. D'Amico, A.V., Renshaw, A.A., Cote, K. (1998): Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280 (11), 969-974.
23. Daschner, F. (1996): *Antibiotika am Krankenbett*, 8. Aufl. Berlin Heidelberg New York (usw.). Springer-Verlag.
24. Dellinger, E.P., Gross, P.A. et al. (1994): Quality standard for microbial prophylaxis in surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15; 182-188.
25. DGKH (1999): Empfehlungen des deutschsprachigen Arbeitskreises für Krankenhaushygiene zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe. *Hyg Med* 24; 372-374.

26. Di Piro, J.T., Cheung, R.P., Bowden, T.A. Jr., Mansberger, J.A. (1986): Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Am J Surg* 152; 552-559.
27. EAU Guidelines (2001): Urinary and Male Genital Tract Infections. *Eur Urol* 40, 576-588.
28. EAU Guidelines (2009): Guidelines on Urological Infections.
29. Feldmann, H.J. (2003): Vergleich der Effektivität Prostatektomie und Konformationsstrahlentherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom. *Onkologie* 9, 178-179.
30. Gasser, T.C., Wisard, M., Frei, R. (1996): Oral Fleroxacin prophylaxis in transurethral surgery. *J Urol* 156; 146-148.
31. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (2006): Krebs in Deutschland. Häufigkeit und Trends, 5. Aufl. Saarbrücken, Online-Publikation; [www.rki.de](http://www.rki.de)
32. Grabe, M. (2001): Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. *Current Opinion in Urology*. 11, 81-85.
33. Graefen, M., Hammerer, P.G., Haese, A., Huland, H. (2003): Indikationsstellung und Ergebnisse der radikalen Prostatektomie. *Urologe A* 42, 1203-1211.
34. Graefen, M., Huland, H. (2004): Technik der nerverhaltenden radikalen retropubischen Prostatektomie. *Urologe A* 43, 156-159.
35. Guillonnet, B., Vallancien, G. (1999): Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *Prostate* 39, 71-75.
36. Haag, P., Hanhard, N., Müller, M. (2007): Gynäkologie und Urologie. Für Studium und Praxis. 3. Aufl. Breisach. Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
37. Hargreave, T.B., Hindmarsh, J.R., Elton, R. et al. (1982): Short term prophylaxis with cefotaxime for prostatic surgery. *Br Med J*, 284, 1008-1010.
38. Hargreave, T.B., Botto, H., Rikken, G.H.J.M., Hindmarsh, J.R. et al. (1993): European collaborative study of antibiotic prophylaxis for transurethral resection of prostate. *Eur Urol* 23, 437-443.
39. Hautmann, H., Huland, H. (2001): Urologie. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York (usw.): Springer-Verlag.

40. Hellsten, S., Forsgren, A., Björk, T., Grabe, M. (1989): Use of ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Scand J Infect Dis (Suppl)* 60; 104-107.
41. Hisasue, S., Takahashi, A., Kato, R. et al. (2004): Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Jpn J Clin Oncol* 34 (5), 274-279.
42. Hofstetter, A. (1999): *Urogenitale Infektionen*. Berlin. Springer-Verlag.
43. Hofstetter, A. (2000): Die perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Urologie. *Urologe B* 40, 226-232.
44. Hoiby, N. (1997): Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistent *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 349; 157-169.
45. Huggins, C., Hodges, C.V. (1941): Studies on prostatic cancer, effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1, 293-297.
46. Kamangar, F., Dores, G.M., Anderson, W.F. (2006): Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 24 (14), 2137-2150.
47. Kapoor, D.A., Klimberg, I.W., Malek, G.H., Wegenke, J.D. et al (1998): Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology*. 52, 552-558.
48. Karow, T., Lang-Roth, R. (2006): *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden*. 14. Aufl. Pulheim. Karow Verlag.
49. Keane, P.F., Bonner, M.C., Johnston, S.R., Zafar, A., Gorman, S.P. (1994): Characterization of biofilm and encrustation on ureteric stents in vivo. *Br J Urol* 73; 687-791.
50. Knopf, H.J., Wib, P., Schäfer, W., Funke, P.J. (1999): Nosocomial infections after transurethral prostatomy. *Eur Urol* 36; 207-212.
51. Martinez, A.A., Gonzales, J.A., Chung, A.K. (2000): A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged and treated at a single institution. *Cancer* 88 (2), 425-432.



52. Michl, U., Graefen, M., Noldus, J., Eggert, T., Huland, H. (2003): Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie. *Urologe A* 42, 1196-1202.
53. Milatovic, D., Braveny, I. (1995): Infektionen, 5. Aufl. München. MMV Medizin.
54. Miles, A.A., Miles, E.M., Burke, J. (1957): The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 38; 79-96.
55. Miller, K. (2006): Prostatakrebs, Online-Publikation; [www.krebsgesellschaft.de/db\\_prostatakrebs,56927.html](http://www.krebsgesellschaft.de/db_prostatakrebs,56927.html)
56. Millin, T. (1947): Retropubic urinary surgery. Livingstone, London.
57. Naber, K.G., Hofstetter, A., Brühl, P., Bichler, K.H., Lebert, C. und Arbeitsgemeinschaft "Harnwegsinfektionen" (2000): Leitlinien zur perioperativen Prophylaxe bei Eingriffen an den Harnwegen und im männlichen Genitalbereich. *Chemotherapie Journal* 9(5), 165-171.
58. Nielsen, O.S., Maigaard, S., Friemodt-Møller, N., Madsen, P.O. (1981): Prophylactic antibiotics in transurethral prostatectomy. *J Urol* 126; 60-62.
59. Parkin, D.M., Pisani, P., Ferlay, J. (1999): Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49, 33-64.
60. Paul, R., Randenborgh, van H., Kübler, H., Alschibaja, M., Hartung R (2004): Stellenwert der neoadjuvanten Therapie vor radikaler Prostatektomie. *Urologe A* 43, 680-688.
61. Pearle, M.S., Roehrborn, C.G. (1997): Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Urology*. 49, 679-686.
62. Piechota, H., Brühl, P., Hertle, L., Sökeland, J. (2000): Katheterdrainage der Harnblase heute. *Deutsches Ärzteblatt* 97(4), 168-174.
63. Prokocimer, P., Quazza, M., Gilbert, C., Lemoine, J.E., Joly, M.L., Dureuil, B., Moulonguet, A., Manuel, C., Desmonts, J.M. (1986): Short-term prophylactic antibiotics in patients undergoing prostatectomy: report of a double-blind randomized trial with 2 intravenous doses of cefotaxime. *J Urol* 135; 60-64.
64. Renz, U. (2000): Kurzlehrbuch Fünferband. Kleine operative Fächer. 3. Aufl. München, Jena. Urban und Fischer.
65. Sanders, C.C. (1991): New  $\beta$ -Lactams: New problems for the internist. *Ann Intern Med* 115; 650-651.

66. Sakura, M., Kawakami, S., Yoshida, S. Masuda, H., Kobayashi, T., Kihara, K. (2008): Prospective comparative study of single dose versus 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in minimum incision endoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*. 15 (4), 328-331.
67. SENIC.NNIS National Infections Surveillance Report. (2000): NNIS-report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. *Am J Infect Control* (St. Louis) 24, 380-388.
68. Schenck, M., Krause, K., Schwandtner, R., Haase, I., Fluehs, D., Friedrich, J., Jäger, T., Börgermann, C., Rübber, H., Stuschke, M. (2006): High-dose-rate-Brachytherapie beim Risikoprostatakarzinom. *Urologe A* 45 (6), 715-722.
69. Schuessler, W.W., Schulan, P.G., Clayman, R.V., Kavoussi, L.R. (1997): Laparoscopic radical prostatectomy: initial short term experience. *Urology* 50, 854-857.
70. Schön, G., Tawassoli, N. (1998): Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei der radikalen retropubischen Prostatektomie. *Urologe (B)* 38, 522-524.
71. Simon, C., Stille, W. (1997): Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis, 9. Auf. Stuttgart. Schattauer.
72. Shah, P., Williams, J.R., Chaudary, G. (1981): Short-term antibiotic prophylaxis and prostatectomy. *Br J Urol* 53; 339-343.
73. Shearman, C.P., Silverman, S.H., Johnson, M., Young, C.H. et al. (1988): Single dose, oral antibiotic cover for transurethral prostatectomy. *Br J Urol*. 62, 424-438.
74. Slavis, S.A., Miller, J.B., Golji, H., Dunshee, C.J. (1992): Comparison of single-dose antibiotic prophylaxis in uncomplicated transurethral resection of the prostate. *J Urol* 147; 1303-1306.
75. Smith, D.S., Catalona, W.J. (1994) The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen-based screening. *J Urol* 152, 1732-1736.
76. Sökeland, J., Schulze, H., Rübber, H. (2004): *Urologie. Verstehen-Lernen-Anwenden*. 13. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag.
77. Stranne, J., Aus, G, Hansson C., Lodding P., Pileblad, E., Hugosson, J. (2004): Single-dose orally administered quinolone appears to be sufficient antibiotic prophylaxis for radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 38, 143-147.
78. Takeyama, K., Takahashi, S., Madea, T. et al. (2007): Comparison of 1-day, 2-day, and 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in radical prostatectomy. *J Infect Chemother* 13, 320-323.

79. Terai, A., Ichioka, K., Kohei, N., Ueda, N., Utsunomiya, N., Inoue, K. (2006): Antibiotic prophylaxis in radical prostatectomy: 1-day versus 4-day treatments. *International Journal of Urology* 13, 1488-1493.
80. Thiel, R. (2004): Die radikale retropubische Prostatektomie – Goldstandard beim Prostatakarzinom? *Urologe A* 43, 38-42.
81. Türk, I., Deger, I.S., Winkelmann, B., Roigas, J., Schönberger, B., Loening, S.A. (2001): Die laparoskopische radikale Prostatektomie. Erfahrungen mit 145 Eingriffen, *Urologe A* 40, 199-206.
82. Viitanen, J., Talja, M., Jussila, E., Nurmi, M., Permi, J., Puolakka, V.M., Rintala, E., Salmela, H., Tiitinen, J., Tuhkanen, K., Elo, J. (1993): Randomized controlled study of chemoprophylaxis in transurethral prostatectomy. *J Urol* 150; 1715-1717.
83. Vogel, F., Naber, K.G., Wacha, H., Shah, P., et al. und eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (1999): Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 8; 3-56.
84. Wagenlehner, F.M.E., Niemetz, A., Naber, K.G. (2003): Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz beim Harnwegsinfekt und Konsequenzen für die Antibiotikatherapie. Untersuchung bei stationären urologischen Patienten mit Harnwegsinfektionen (1994-2001). *Urologe A* 42; 13-25.
85. Walsh, P.C., Donker, P.J. (1982): Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 121, 198-200.
86. Wear, J.B., Haley, P. (1973): Transurethral prostatectomy without antibiotics. *J Urol* 110; 436-440.
87. Weingärtner K., Riedmiller, H. (1998): Prostatakarzinom. Radikale Prostatektomie, neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitäten. *Urologe B* 38, 186-193.
88. Weiss, J., Wein, A., Jacobs, J., Hanno, P. (1983): Use of nitrofurantoin macrocrystals after transurethral prostatectomy. *J Urol* 130; 479-480.
89. Wingo, P.A., Tong, T., Bolden, S. (1995): Cancer statistics 1995. *CA Cancer J Clin* 45, 8-30.
90. Wirth, M.P., Froschermaier, S.E., Manseck, A. (1998): Indikation zur radikalen Prostatektomie – Wann? *Urologe B (Suppl 1)* 38, 65-69.

## VII. Anhang: Abkürzungs- und Tabellenverzeichnis

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
Art.	Arteriell
ASS	Acetylsalicylsäure
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body-Mass-Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
° C	Grad Celsius
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
dTRUS	dynamischer transrektaler Ultraschall
E. (coli)	Escherichia
EK	Erythrozytenkonzentrat
EAU	European Association of Urology
JÜR	Jahres-Überlebensrate
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
Gr.	Gruppe
Gy	Gray
HDR	High dose rate
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HWI	Harnwegsinfekt
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös

KHK	Koronare Herzerkrankung
mg	Milligramm
n	Fallzahl
N.	Nerv
NaCl	Natriumchlorid
NHL	Non-Hodgin-Lymphom
nl	Nanoliter
Nn.	Nervi (Nerven)
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE-5-Inhibitoren	Phosphodiesterase -5-Inhibitoren
p.o.	per os
postop.	Postoperativ
PPI	Protonenpumpenhemmer
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
s.c.	subcutan
Staph.	Staphylokokken
TEP	Totale Endoprothese
TUR	Transurethrale Resektion
TNM	Tumor Nodes Metastasen
V.	Vene
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **TABELLENVERZEICHNIS**

### **Gruppe 1 – Einmalgabe von Tazobac®**

Tabelle 1: Vorerkrankungen (Mehrfachnennung)	36
Tabelle 2: Frühere Operationen	37
Tabelle 3: Begleitmedikation (Mehrfachnennung)	38

Tabelle 4: Körpertemperatur in °C	41
Tabelle 5: Zahl der Leukozyten	42
Tabelle 6: Fibrinogen	43
Tabelle 7: Kreatinin	43
Tabelle 8: CRP	44
Tabelle 9: Keimzahlen bei der ersten postoperativen mikrobiologischen Untersuchung	45
Tabelle 10: Erregerspektrum	46

### **Gruppe 2 – Ciprofloxacin/Co-trimoxazol über fünf Tage:**

Tabelle 11: Begleiterkrankungen (Mehrfachnennung)	48
Tabelle 12: Frühere Operationen	50
Tabelle 13: Begleitmedikation (Mehrfachnennung)	51
Tabelle 14: Körpertemperatur in °C	53
Tabelle 15: Leukozyten	54
Tabelle 16: Fibrinogen	54
Tabelle 17: Kreatinin	55
Tabelle 18: CRP	56
Tabelle 19: Keimzahlen bei der ersten postoperativen mikrobiologischen Untersuchung	57
Tabelle 20: Erregerspektrum	58

### **Gruppe 3 - Kontrollgruppe**

Tabelle 21: Vorerkrankungen (Mehrfachnennung)	60
Tabelle 22: Frühere Operationen	61
Tabelle 23: Begleitmedikation (Mehrfachnennung)	62
Tabelle 24: Körpertemperatur in °C	64
Tabelle 25: Leukozyten	64
Tabelle 26: Fibrinogen	65
Tabelle 27: Kreatinin	66
Tabelle 28: CRP	66
Tabelle 29: Keimzahlen bei der ersten postoperativen mikrobiologischen Untersuchung	67
Tabelle 30: Erregerspektrum	68

## **VIII. DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert Rübber für die Möglichkeit und Förderung meiner Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen in der Klinik für Urologie und für die Überlassung dieses interessanten Themas.

Herrn Dr. med. Marcus Schenck danke ich an dieser Stelle sehr herzlich für seine ganz hervorragende und zuverlässige Begleitung und Betreuung meiner Dissertation. Er hat mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit jederzeit mit großer fachlicher Kompetenz und Engagement tatkräftig unterstützt.

Weiterhin bedanke ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Peter-Michael Rath (Institut für Medizinische Mikrobiologie) für seine fachliche Beratung und Hilfestellung bei diesem Thema, sowie bei Frau Apothekerin Jutta Dedy für fachliche Informationen und Hinweise.